

Natürlicher Verlauf, Risikofaktoren und Prädiktion von allergischen Erkrankungen im Kindesalter

**Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Epidemiologie**

**vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin**

**von
Dr. med. Michael Kulig
geboren am 24.11.1963 in München**

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

**Aus dem Institut für
Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
des Charité Klinikums Campus Mitte
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. Stefan N. Willich)**

Arbeit eingereicht: 12/2001

1. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Schäfer

2. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Michalk

Erlangung der Lehrbefugnis am 5.11.2002

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	5
1.1	Immunologische Grundlagen und Definitionen.....	5
1.2	Beschreibung allergischer Krankheitsbilder.....	7
1.3	Epidemiologische Grundlagen.....	10
1.4	Spezielle methodische Probleme in epidemiologischen Studien.....	13
1.5	Genetische Disposition	16
1.6	Allergene	17
1.7	Allergien und Umwelteinflüsse	17
1.8	Risikofaktoren	20
1.9	Prädiktion.....	22
1.10	Die Multizentrische Allergiestudie (MAS-90)	22
2	FRAGESTELLUNG IN DEN VORGESTELLTEN ARBEITEN	25
2.1	Natürlicher Verlauf des Serum-Gesamt-IgE, der spezifischen Sensibilisierung und allergischer Erkrankungen im Kindesalter	25
2.2	Epidemiologische Untersuchungen zu Risikofaktoren.....	26
2.3	Prädiktion allergischer Erkrankungen.....	28
2.4	Epidemiologisch-methodische Aspekte am Beispiel des Recall Bias	28
3	RELEVANTE ORIGINALARBEITEN	30
3.1	Natürlicher Verlauf des Serum-Gesamt-IgE, der spezifischen Sensibilisierung und allergischer Erkrankungen im Kindesalter	30
3.2	Risikofaktoren für Allergien.....	31

3.3	Prädiktion allergischer Erkrankungen.....	32
3.4	Epidemiologisch-methodische Aspekte am Beispiel des Recall Bias	33
4	DISKUSSION	34
4.1	Natürlicher Verlauf des Serum-Gesamt-IgE, der spezifischen Sensibilisierung und allergischer Erkrankungen im Kindesalter	34
4.2	Risikofaktoren für Allergien.....	38
4.3	Prädiktion allergischer Erkrankungen.....	44
4.3.1	Methodische Probleme bei der Prädiktion von Krankheiten.....	44
4.3.2	Evaluation von Prädiktorkandidaten in der Multizentrischen Allergiestudie	47
4.4	Epidemiologisch-methodische Aspekte	51
4.4.1	Auswahl des Studienkollektivs und dessen Bevölkerungsrepräsentativität	51
4.4.2	Recall Bias	54
4.5	Public-Health-Aspekte und Ausblick.....	56
5	ZUSAMMENFASSUNG	60
6	ABKÜRZUNGEN.....	64
7	TERMINOLOGIE	65
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	67
9	DANKSAGUNG.....	88

1 EINLEITUNG

1.1 Immunologische Grundlagen und Definitionen

Allergische Erkrankungen sind das Resultat einer komplexen Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Einflüssen aus Umwelt und Lebensweise, die eine immunologische Fehlregulation hervorrufen können. Durch wiederholten Kontakt mit einem Fremdstoff, in diesem Falle als Antigen bezeichnet, wird eine spezifische Immunreaktion in Gang gesetzt, die letztlich die Grundlage für die Ausbildung des klinischen Phänotyps Allergie ist. Dieser Phänotyp ist geprägt durch die Ausbildung einer besonderen Entzündungsreaktion, an der vielschichtige Zellkompartimente des Immunsystems beteiligt sind. Diese Entzündung kann entweder zur vollständigen Ausheilung kommen oder in ein chronifiziertes Stadium münden. Die Chronifizierung kann durch Umbauprozesse am Entzündungsort zu einer zunehmenden Gewebedestruktion führen, was unterschiedlich ausgeprägte Einschränkungen an Organfunktionen zur Folge hat. Aufgrund der bei Allergien häufig beobachteten kontinuierlichen Allergenexposition tritt in vielen Fällen eine solche Chronifizierung des Krankheitsprozesses auf (Renz 1998). Die häufigsten Formen von Allergien sind die Immunglobulin E (IgE) vermittelten Erkrankungen, insbesondere das allergische Asthma bronchiale und die allergische Rhinitis. In westlichen Ländern stellt das Asthma bronchiale sogar die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter dar. Die atopische Dermatitis hat eine Sonderstellung inne (siehe dort).

Allergische Erkrankungen sind als dynamische Krankheitsbilder zu verstehen, bei denen verschiedene Phasen der immunologischen Fehlregulation unterschieden werden können. Nach Kontakt mit einem Allergen wird dieses durch Antigen-präsentierende Zellen den Lymphozyten dargeboten. Diese befinden sich meist in Haut und Schleimhäuten sowie Lymphknoten und können auf Allergene spezifisch reagieren. Lymphozyten können dies einerseits durch Bildung von Antikörpern tun (B-Zell-Reaktion), was zur Produktion von fünf verschiedenen Antikörper-Klassen (Immunglobuline G, M, A, D, E) im Serum führt. Der andere Schenkel der lymphozytären Reaktion (T-Zell-Reaktion) läuft über Zellen, die im Thymus reifen und führt zu zellulären entzündlichen Reaktionen. Unter den T-Zellen gibt es je nach Funktion verschiedene Subpopulationen wie Helfer- (TH), Suppressor- (TS) oder zytotoxische Zellen. Ferner wird nach den jeweils gebildeten Botenstoffen (Zytokinen) die Helferzellantwort noch weiter unterschieden in TH1 (Bildung von Interleukin 2 und Interferon Gamma) und TH2 (Bildung von Interleukin 4 und 5). Diese Helferzellen sind von entschei-

dender Bedeutung im Verlauf der Antikörperproduktion, da sie auch die Art der gebildeten Antikörperklasse bestimmen.

Bei der Entstehung der häufigsten Formen von Allergien, den IgE-vermittelten Erkrankungen, besteht ein Ungleichgewicht innerhalb der T-Helferzellen mit einem Überwiegen von TH2- und abgeschwächten TH1-Reaktionen. Infolge dieser T-Zell-Wirkungen werden Immunglobulin-E-Antikörper (IgE) gebildet und weitere Entzündungszellen angelockt (z. B. eosinophile Granulozyten). Die Immunglobulin-E-Antikörper zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich mit hoher Affinität an bestimmte Zellen (Mastzellen im Gewebe und basophile Leukozyten im Blut) anlagern, wo sie nach Kontakt mit dem spezifischen Allergen die Freisetzungsreaktion von hochaktiven Botenstoffen (z. B. Histamin, Leukotriene etc.) auslösen. Die Symptome der allergischen Erkrankungen (Gefäßerweiterung, Sekretionssteigerung in den Bronchien, in der Nase und in den Augen, Bronchialobstruktion, Juckreiz, Schock) entstehen letzten Endes durch die auf diesem Weg hervorgerufene Entzündung und den Reaktionen auf die damit einhergehende Aktivierung von Botenstoffen.

Das Immunsystem wird schon sehr früh aktiv. Bereits bei der Geburt sind kindliche T-Zellen beim Neugeborenen nachweisbar, die eine Prägung erfahren haben. Zur normalen Entwicklung des Immunsystems gehört das Durchlaufen verschiedener Infektionserkrankungen, welche zum Aufbau einer starken und physiologisch gesunden Abwehr erforderlich sind. Die Ernährung spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Am Beispiel der Nahrungsmittel wird deutlich, dass die normale Auseinandersetzung des reifenden Immunsystems mit Antigenen zu einer immunologischen Toleranz führt. Dies ist sinnvoll, denn das Immunsystem soll nicht gegen harmlose Stoffe wie z. B. Kuhmilch oder Hühnereiweiß reagieren. Aus der Grundlagenimmunologie ist bekannt, dass die Entwicklung der immunologischen Toleranz ein dynamischer Prozess ist, der aktiv erworben wird und jederzeit im Leben gestört werden kann. Möglicherweise beruht die Entstehung von Allergien auf einer Störung dieser natürlichen Reifung des Immunsystems (Weißbuch Allergie 2000a, Kay 2001).

Eine IgE-vermittelte allergenspezifische Sensibilisierung kann durch Hauttestungen oder durch in-vitro Bestimmung des allergenspezifischen Serum IgE (sIgE) bestimmt werden. Für die Hauttestungen werden zwei verschiedene Methoden angewandt. Die ältere Methode ist der Intrakutantest, der den Nachteil hat schmerzhaft zu sein. Dies ist insbesondere bei Kindern ungünstig. Er ist allerdings präziser und sensitiver als die andere Methode, der PRICK-Test (Dreborg 1987). Hingegen ist der PRICK-Test einfacher und sicherer durchzuführen. Mittlerweile konnte der Nachteil der geringeren Sensitivität des PRICK-Tests durch die Einführung von standardisierten und hochpotenten Allergenextrakten weitgehend ausgeglichen werden, der weitere Nachteil der geringeren Präzision, z.B. durch ungleichen Druck auf die Lanzette, bleibt jedoch bestehen (Dreborg 1992). Die bei den Hauttests verwendeten Aller-

genextrakte sind Gemische aus einer Vielzahl von Allergenmolekülen, während die zeit- und kostenaufwendigeren Laborteste mit Blutseren eine IgE-Antwort gegen bestimmte Allergenkomponenten erfassen. Die immunologischen Nachweisverfahren werden je nach Art des angewandten Markers unterteilt, das Prinzip der immunologischen Reaktion ist jedoch bei allen Verfahren identisch. Hierbei wird aus technischen Gründen allerdings nur das frei im Blut zirkulierende IgE erfasst. In der allergologischen Forschung haben sich in den letzten Jahren diejenigen Techniken bewährt, die die Anzahl der Allergene und deren Allergenaktivität in einer Präparation (Extrakt) bestimmen können. Nach dem gleichen Prinzip wurden auch in-vitro Suchtests entwickelt, die gegen mehrere inhalative oder nutritive Allergene testen (Urbanek 1999). Mit diesem immunologischen Verfahren arbeitet auch der Radioallergosorbent-Test (RAST) beziehungsweise das CAP-System. Dies wurde auch in der Multizentrischen Allergiestudie (MAS) verwandt, deren Ergebnisse Grundlage dieser Arbeit sind. MAS ist eine der wenigen großen Studien, die dieses präzise und aufwendige Verfahren zur Bestimmung der allergischen Sensibilisierung regelmäßig über einen langen Follow-up-Zeitraum hinweg eingesetzt haben.

Unter einer *Allergie* wird demnach eine spezifische Änderung der Immunitätslage im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeit verstanden (Heppt 1998). Der Begriff *Atopie* hingegen beschreibt eine familiär auftretende Neigung zur Entwicklung bestimmter Krankheiten wie dem allergischen Asthma bronchiale, der allergischen Rhinokonjunktivitis oder der atopischen Dermatitis. Diese allergischen Erkrankungen entwickeln sich auf dem Boden einer Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltstoffe und sind mit vermehrter allergenspezifischer IgE-Produktion und/oder veränderter unspezifischer Reaktion assoziiert. Trotz dieser immunologischen Gemeinsamkeiten liegen diesen drei atopischen Erkrankungen unterschiedliche genetische und umweltbedingte Determinanten und Risikofaktoren zu Grunde. Die für diese Arbeit relevanten Krankheitsbilder werden im folgenden Abschnitt kurz beschrieben (Weißbuch Allergie 2000b).

1.2 Beschreibung allergischer Krankheitsbilder

- **Allergisches Asthma bronchiale**

Die neueste internationale Definition lautet (Expert Panel Report): „Asthma ist eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung, an der zahlreiche Zellen wie Mastzellen, Eosinophile, T-Lymphozyten, Neutrophile und Epithelzellen beteiligt sind. Bei empfindlichen Individuen führt diese Entzündung zu anfallsweisen Phasen mit giegender Atmung, Atemnot, Engegefühl und Husten, insbesondere nachts und in den frühen Morgenstunden.“

den. Diese Episoden sind üblicherweise verbunden mit generalisiert, jedoch variabel erhöhtem Widerstand der Atemwege, der oft reversibel ist, entweder spontan oder infolge therapeutischer Maßnahmen. Die Atemwegsentzündung verursacht außerdem eine gesteigerte Atemwegsempfindlichkeit gegen eine Anzahl verschiedener Reize“. Die Ursachen des Asthma bronchiale sind uneinheitlich. Keineswegs alle Patienten mit Asthma bronchiale sind allergisch. Das Risiko, an Asthma zu erkranken, nimmt jedoch mit der Höhe des Gesamt-Immunglobulin E zu (Burrows 1989). Die IgE-Sensibilisierungen machen bei Kindern etwa 40-77% der Asthmaerkrankten aus. Das allergische Asthma beruht überwiegend auf Sensibilisierungen gegen Allergene in der Luft.

- **Allergische Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis**

Die allergische Rhinitis ist die häufigste atopische Erkrankung. Sie ist typischerweise mit den Symptomen Niesreiz, Naselaufen und verstopfter Nase verbunden. Oft geht sie mit Augenjucken und -rötung einher, den Symptomen einer allergischen Konjunktivitis, weshalb diese Erkrankung meist als allergische Rhinokonjunktivitis bezeichnet wird. Sie tritt in aller Regel durch inhalative Allergene als saisonale Erkrankung (z.B. Baum-, Gräser- und Kräuterpollen) oder als ganzjährige Erkrankung (Hausstaubmilben, Haustiere, berufliche Allergene) auf. Es besteht ein deutlicher Trend zur Mehrfach-Sensibilisierung, wobei die Patienten mehr und mehr ganzjährige Beschwerden entwickeln. Gleichzeitig steigt die Anzahl der Kreuzallergien zu Nahrungsmitteln stark an. Die zu Grunde liegende Entzündungsreaktion führt zu einer Erkrankung der Schleimhaut über den Allergenkontakt hinaus und zur Ausbildung einer Überempfindlichkeit der Schleimhäute auch gegen nicht-allergische Reize (Hyperreagibilität). Trotz der erheblichen Auswirkungen durch Folgeerkrankungen wie Asthma und chronische Nasennebenhöhlenentzündungen, der Beeinträchtigung der Lebensqualität und des Leistungsvermögens der Patienten und der damit verbundenen sozioökonomischen Folgen für die Gesellschaft wird die allergische Rhinokonjunktivitis nach wie vor banalisiert und in der Regel unzureichend diagnostiziert und therapiert. Dagegen erfordert die allergische Rhinitis wegen der Gefahr der ernststen Folgekrankheiten und wegen ihrer Persistenz keine alleinige kurzfristige Symptombehandlung, sondern gemeinsame diagnostische und therapeutische Strategien für die oberen und unteren Atemwege (Bousquet 2001).

- **Atopische Dermatitis (atopisches Ekzem, Neurodermitis)**

Die atopische Dermatitis ist eine der häufigsten Hauterkrankungen, die entzündlich, chronisch oder chronisch rezidivierend verläuft, und nicht ansteckend ist. Hervorstechendes Symptom der Erkrankung ist der zum Teil quälende Juckreiz, der zu Schlaflosigkeit, Übermüdung, Leistungsminderung und erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Bei starker Ausdehnung der Hautveränderung kann es zu schweren Krankheitsbil-

dern (Erythrodermie) sowie Komplikationen (Eczema herpeticum) kommen. Nur wenige Krankheiten zeichnen sich durch ähnlich erhöhte IgE-Konzentrationen im Serum aus wie das atopische Ekzem. Diese IgE-Antikörper sind gegen Umweltallergene gerichtet, am häufigsten gegen Hausstaubmilben, Katzenepithelien, Pollen sowie Nahrungsmittel. Die Krankheit beginnt besonders häufig im Kindesalter, vielfach bereits bei Säuglingen, kann aber in jedem Lebensalter auftreten. Kinder und junge Erwachsene sind besonders häufig betroffen. Es besteht eine genetische Disposition, ähnlich wie bei anderen atopischen Erkrankungen wobei ein multifaktorieller Erbgang angenommen wird. Das gleichzeitige Vorkommen bei eineiigen Zwillingen beträgt 80%, bei zweieiigen Zwillingen 30%. Knapp zwei Drittel der Patienten mit atopischer Dermatitis sind familiär mit respiratorischen Atopien belastet. Im Gegensatz zu respiratorischen atopischen Erkrankungen ist die Ätiopathogenese der atopischen Dermatitis jedoch wesentlich weniger bekannt (Weißbuch Allergie 2000b).

- **Nahrungsmittelallergien**

Nahrungsmittelallergien sind Unverträglichkeiten von Nahrungsmitteln und Nahrungsmittelzusatzstoffen auf immunologisch-allergischer Basis. Abzugrenzen hierzu sind Intoleranzen, meist ausgelöst durch Zusatzstoffe, denen eine solche immunologische Ursache fehlt. Da sich die Symptome von den echten Allergien meist nicht unterscheiden, spricht man auch von Pseudo-Allergien. Die wichtigsten Allergene bei Nahrungsmittelallergien im Säuglingsalter sind Kuhmilch und Hühnerei, gefolgt von Erdnuss, Obst und Fisch. Etwa drei Viertel der Kleinkinder verlieren die Allergie in den ersten Lebensjahren. Oft ist sie jedoch der Vorbote einer chronischen Allergie wie Heuschnupfen und Asthma. Die gesundheitspolitische und wirtschaftliche Bedeutung besteht darin, dass Nahrungsmittelallergien unerkannt und unbehandelt zu chronischen, nicht mehr rückbildungsfähigen Erkrankungen führen können. Zudem bestehen bei hochgradiger Sensibilisierung Risiken, da nicht erkannte bzw. deklarierte Spuren von Nahrungs- bzw. Genussmitteln lebensbedrohliche Reaktionen zur Folge haben können.

- **Andere Allergien**

Neben den oben beschriebenen häufigsten IgE-vermittelten Reaktionen kommen noch weitere IgE-vermittelte allergische Erkrankungen vor wie die Urtikaria, die Latexallergie oder die allergische Gastroenteritis. Zusätzlich zu diesen IgE-vermittelten Erkrankungen gibt es aber auch eine ganze Reihe anderer häufiger „Allergien“, die in der üblichen Klassifikation in Typen I bis IV eingeteilt werden. Allergene der Typ-III-Allergie beispielsweise induzieren im Gegensatz zum Typ I eine IgG-, IgA- oder IgM-Antwort. Besonders häufig sind die Typ-IV-Reaktionen, mit dem klinischen Beispiel des allergischen Kontaktekzems, das eine der häufigsten Berufserkrankungen in Deutschland darstellt. In der vorliegenden

Arbeit liegt der Fokus jedoch auf den vier oben beschriebenen IgE-vermittelten Manifestationen, weshalb die anderen Formen nicht näher erläutert werden.

1.3 Epidemiologische Grundlagen

Allergische Erkrankungen stellen weltweit eines der großen gesundheitlichen Probleme in westlich geprägten Industriegesellschaften dar. Dies gilt sowohl für Erwachsene als auch in noch stärkerem Ausmaß für Kinder. Das Thema Allergien war bis zum Ende der 80er Jahre zunehmend ins öffentliche Bewusstsein gerückt, so dass epidemiologische und klinische Forschungen auf diesem Gebiet verstärkt gefördert wurden. Diese zunehmende öffentliche Wahrnehmung und Forschungsförderung geschah vor dem Hintergrund der in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts weltweit steigenden Inzidenzen von allergischen Erkrankungen. In zahlreich durchgeführten Querschnittsstudien wurden steigende Prävalenzraten beobachtet. Zunächst bestand jedoch noch längere Zeit Uneinigkeit unter den Allergologen und Epidemiologen, ob dieser beobachteten steigenden Allergieprävalenz ein wahrer Effekt zu Grunde lag oder ein systematischer Bias zu diesem Ergebnis führte. Ein diskutierter möglicher Bias war die erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich dieser Erkrankungen in der Gesellschaft. Trotz in Wirklichkeit gleichbleibender Prävalenz hätte eine verstärkte Wahrnehmung dieser Erkrankungen sowohl Patienten als auch Ärzte veranlassen können, diese Diagnose zunehmend öfter als in früheren Jahren zu stellen. Unter den Epidemiologen und Allergologen besteht mittlerweile kein Zweifel mehr über die deutliche Zunahme von Allergien in den letzten Jahrzehnten (Allergy White Paper 1997b, Burney 1990, Fleming 1987, Hopper 1995, Magnus 1997, Mutius von 1998, Peat 1994a, Taylor 1984, Upton 2000). Die Zahl der am allergischen Asthma Erkrankten ist allein in den 80er Jahren um das Doppelte gestiegen (Allergy White Paper 1997a). Die Ursachen für diese Zunahme sind noch unklar. Die genetische Prädisposition beispielsweise, die für bestimmte Formen allergischer Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt, kann kaum zur Klärung des Anstiegs von Allergien beitragen, da sich die unterschiedlichen Populationen im Beobachtungszeitraum nicht so stark verändert haben. Studien an dänischen Zwillingen zeigen eine Zunahme der kumulativen Inzidenz der atopischen Dermatitis von 3,2% bei den in den Jahren 1960 bis 1964 Geborenen auf 10% bis 11,5% bei Kindern, die zwischen 1970 und 1979 geboren wurden (Larsen 1986 und 1991). Die wichtigsten zur Zeit diskutierten Hypothesen für die Zunahme der Allergien werden im Kapitel Allergien und Umwelteinflüsse kurz erläutert.

Es gibt zahlreiche Surveys zur Häufigkeit des Vorkommens von Allergien. Eine europaweit durchgeführte Befragung ergab für jeweils über 3000 Erwachsene in Hamburg und Erfurt

Jahresprävalenzen für den Zeitraum 1990 bis 1992 für Atemwegsbeschwerden („pfeifende Atemgeräusche“) von 20,6% bzw. 9,6% und für Allergische Rhinitis von 24,4% bzw. 12,2% (Nowak 1996b). Die mittels PRICK-Test bestimmten Sensibilisierungsraten gegen mindestens eines der fünf getesteten Allergene lag bei 35,7% in Hamburg und 29,7% in Erfurt. Die Prävalenzen in den anderen beteiligten europäischen Ländern lagen in ähnlicher Größenordnung mit einem Nord-Süd-Gefälle und einem ebenso auffälligen Ost-West Gefälle wie in Deutschland (Janson 2001). Weitere an Erwachsenen in Deutschland durchgeführte Befragungen bestätigen diese Zahlen, wobei die differierenden Angaben auf Unterschiede in den verwendeten Erhebungsinstrumenten zurückzuführen sein dürften. Insgesamt geben 10-20% der Erwachsenen an, an einer Allergie zu leiden (DAK 1999, infas 1991, Nicolai 1997). 16-36% sind gegen Inhalationsallergene sensibilisiert, 24% gegenüber Biene oder/und Wespe und 1-8% gegenüber Milch oder Ei (Schäfer 1993, 1997a und 1997b).

Zur Prävalenz allergischer Symptome und Sensibilisierungen bei Kindern gibt es ebenfalls zahlreiche Untersuchungen - insbesondere seit Ende der 80er Jahre. Einen zusätzlichen Schub erfuhr die epidemiologische Allergieforschung durch den Fall des sogenannten Eisernen Vorhangs und der damit verbundenen Öffnung des ehemaligen sozialistischen Ostblocks. Die im Vergleich zum Westen niedrigeren Raten allergischer Symptome und Sensibilisierungen in den Regionen des ehemaligen Ostblocks zogen zahlreiche epidemiologische Forschungsprojekte nach sich, um die Ursachen für diese Unterschiede zu klären. Die weltweit umfassendste Studie ist die „International Study of Asthma and Allergy in Childhood“ (ISAAC 1998). Diese in zahlreichen Ländern bei über 700 000 6- bis 7-jährigen und 13- bis 14-jährigen Kindern durchgeführte Querschnittsstudie benutzt standardisierte Erhebungsinstrumente, die die erhobenen Daten international vergleichbar machen (Asher 1995). Dabei ist auffällig, dass die Prävalenzen weltweit sehr stark zwischen den einzelnen Ländern bzw. Regionen variieren. Tendenziell sind die Allergien am seltensten in Entwicklungsländern und in Ländern des ehemaligen Ostblocks und am häufigsten in den westlichen Industrienationen (siehe Abb.1 und Abb. 2 aus ISAAC 1998, Strachan 1997a).

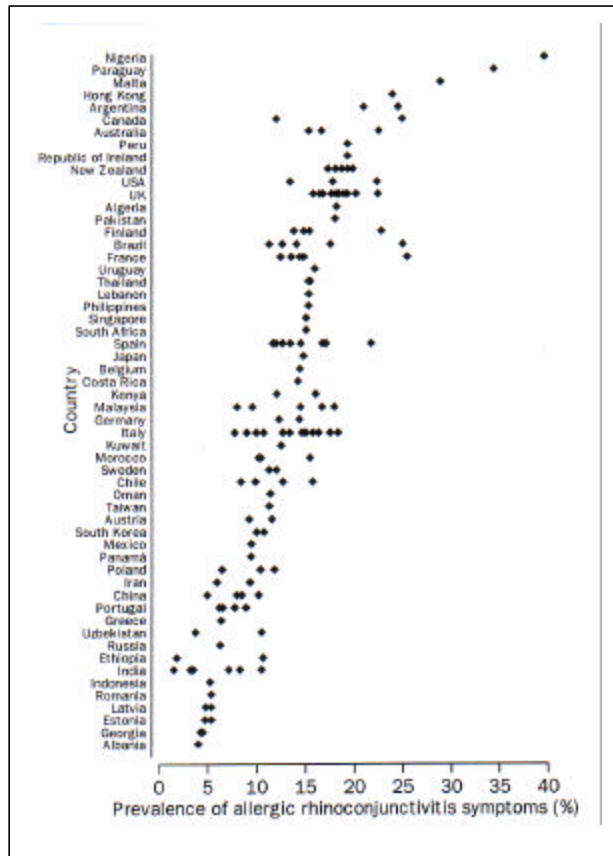


Abb. 1: 12-Monatsprävalenz von Symptomen der allergischen Rhinitis bei 13- bis 14-Jährigen erhoben mittels schriftlichem Fragebogen (in % für jedes einzelne Zentrum pro Land)

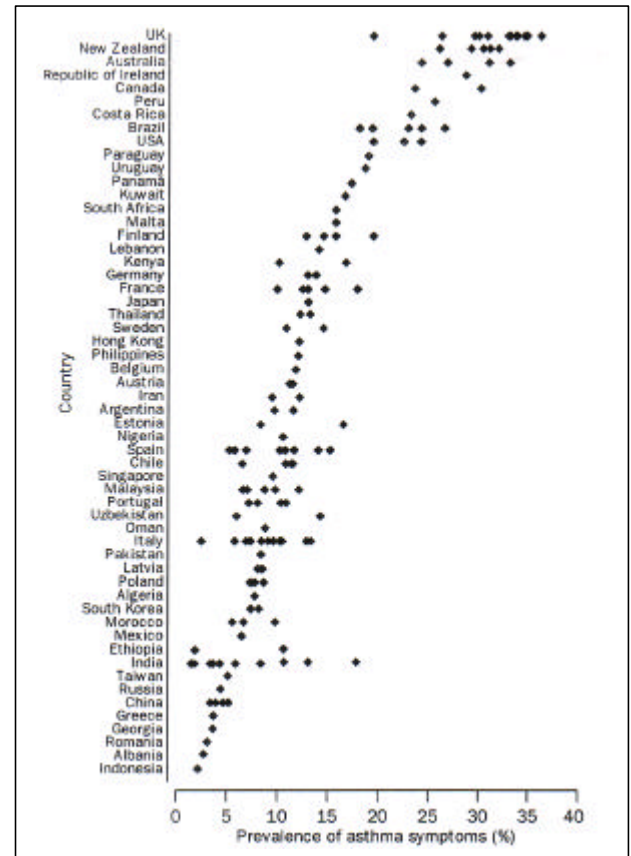


Abb. 2: 12-Monatsprävalenzen von Asthma-Symptomen bei 13- bis 14-Jährigen erhoben mittels Video-Fragebogen (in % für jedes einzelne Zentrum pro Land)

In Deutschland haben zehn verschiedene Arbeitsgruppen seit über zehn Jahren in acht verschiedenen Bundesländern epidemiologische Studien durchgeführt, die zumeist Tausend bis mehrere Tausend Kinder einschlossen (Weißbuch Allergie 2000a). Diese Untersuchungen wurden in unterschiedlichen Altersgruppen durchgeführt, die sich zu den drei Altersstufen der 5- bis 8-jährigen, der 8- bis 10-jährigen und der 14- bis 15-jährigen zusammenfassen lassen. Zum ganz überwiegenden Teil sind dies Querschnittsstudien, die sich vom Studiendesign und dem Alter der untersuchten Kinder von der longitudinalen Geburtskohortenstudie MAS unterscheiden. Aus den vorgenannten Untersuchungen ergaben sich folgende Prävalenzen von Allergien bei Kindern in Deutschland mit einem ebenfalls auffälligen Ost-West-Gefälle (siehe auch Kapitel Allergien und Umwelteinflüsse): Bei 1%-2% der 5- bis 8-jährigen Kinder aus Ostdeutschland und bei 2%-4% der gleichaltrigen westdeutschen Kinder wurde – laut Elternangaben - jemals ein Bronchialasthma von einem Arzt diagnostiziert. Bei älteren Kindern liegen diese Häufigkeiten bei 2%-3% in Ostdeutschland und 4%-

5% in Westdeutschland. Diese Raten sind eher als Unterschätzung der tatsächlichen Asthmaprävalenz anzusehen, wie Befragungen bei Kindern unter Zuhilfenahme von Videos zu typischen Asthmasymptomen vermuten lassen (siehe Abschnitt Methodische Probleme in epidemiologischen Studien). Die Arzt diagnose einer allergischen Rhinitis wurde für 1%-3% der 6-jährigen Kinder aus Ostdeutschland angegeben und für 2%-7% der gleichaltrigen westdeutschen Kinder mit den höheren Prävalenzen in den südlichen Bundesländern. Bei den älteren Kindern wurden Häufigkeiten von 3%-7% in Ostdeutschland und 8%-11% in Westdeutschland genannt. Die Prävalenzen für Symptome einer allergischen Rhinitis liegen meist in vergleichbarer Größenordnung wie die Nennung der Arzt diagnosen. Die von einem Arzt diagnostizierte atopische Dermatitis wird bei 6%-14% der 6-jährigen Kinder berichtet, während der Anteil bei den älteren Kindern 6%-19% beträgt. Die Symptome wie auch die Arzt diagnosen sind bei den jüngeren Kindern in den ostdeutschen Bundesländern häufiger als in den westdeutschen Bundesländern.

Die Prävalenzen der allergischen Sensibilisierung gegen Allergene liegen im allgemeinen über den Raten für die Symptome und Diagnosen, da eine Sensibilisierung auch asymptomatisch sein kann, also nicht zwangsläufig mit Beschwerden einhergehen muss. Gegen Hausstaubmilbenallergene sind etwa 15% der Kinder aus den westlichen Bundesländern sensibilisiert, in den östlichen Bundesländern hingegen sind es nur rund halb bis drei Viertel so viel. Die Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben, die häufig mit Asthma bronchiale assoziiert ist, zeigt somit die gleichen Ost-West-Unterschiede wie die Diagnose Asthma. Gegen Birkenpollen sind 5%-8% der untersuchten Kinder und gegen Gräserpollen 8%-21% sensibilisiert.

1.4 Spezielle methodische Probleme in epidemiologischen Studien

Studien zur Untersuchung der Prävalenz sind meist Querschnittsstudien, in denen weitestgehend die Patienten selbst bzw. im Falle von Kindern deren Eltern befragt werden. Um die Ergebnisse aus den Studien miteinander vergleichen zu können, müssen standardisierte und validierte Erhebungsinstrumente verwendet werden. Dies ist von noch größerer Wichtigkeit bei wiederholten Querschnittsbefragungen und in longitudinalen Kohortenstudien, in denen dieselben Probanden mehrmals über einen meist längeren Zeitraum hinweg befragt werden. Würden sich die Erhebungsinstrumente ändern, wäre kein valider Vergleich der Prävalenzen und der zeitlichen Veränderungen und Einflussfaktoren mehr möglich. Für epidemiologische Zwecke gibt es keine allgemein anerkannten Definitionen von z.B. Asthma bronchiale, atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis. Fragen wie „Hatte Ihr Kind jemals pfeifende

Atemgeräusche?“ werden andere Prävalenzen ergeben als die Frage „Hat ein Arzt bei Ihrem Kind schon einmal ein Asthma bronchiale diagnostiziert?“. Wenn in unterschiedlichen epidemiologischen Untersuchungen verschiedene Definitionen allergischer Erkrankungen verwandt werden, können daraus signifikante Variationen in der Prävalenz der untersuchten Erkrankung resultieren. Diese Variationen könnten einerseits auf realen Unterschieden der jeweils untersuchten Populationen basieren, andererseits könnten sie jedoch nur methodische Unterschiede der einzelnen Studien widerspiegeln. So wurden in die große weltweite ISAAC Querschnittsstudie bereits bewährte Fragen übernommen oder einheitliche neue Fragen entwickelt, die eine reliable und valide Erhebung über alle beteiligten Zentren ermöglichte. Der Einfluss von sprachlichen und kulturellen Unterschieden auf die Antworten der Befragten wurde weitgehend begrenzt durch die Zuhilfenahme von Videos, die den Kindern vorgespielt wurden. Dies erleichterte es ihnen, Symptome eindeutiger und unter standardisierten Bedingungen zu erkennen, als dies bei einer alleinigen Fragebogenerhebung möglich gewesen wäre. Solche Hilfsmittel können auch dazu beitragen, Unterschätzungen wie beispielsweise bei Angaben zur Asthmaprävalenz aufzudecken und zu korrigieren. In der dieser Arbeit zu Grunde liegenden longitudinalen Multizentrischen Allergiestudie entsprachen die verwendeten Fragen bereits weitestgehend dem ISAAC-Protokoll oder wurden der Vergleichbarkeit wegen übernommen (Bergmann 1993).

Weitere wichtige Aspekte, die die Höhe der Validität von Befragungsergebnissen beeinflussen und damit die Validität von Aussagen epidemiologischer Studien, ist zum einen das Erinnerungsvermögen der Befragten und zum anderen der befragte Personenkreis. Die kritische Frage ist, wie lange können sich Probanden zurück erinnern, ohne dass die Ergebnisse zu stark durch Erinnerungslücken verfälscht werden? Ein sehr ernst zu nehmender Bias ist der sogenannte Recall-Bias (Harlow 1989, Khoury 1995, Linet 1989, Mertens 1993, Phillips 1991, Vervloet 1991): Erinnern sich Gesunde in gleichem Ausmaß zurück als Erkrankte oder sind den Betroffenen aufgrund ihrer Erkrankung vergangene Ereignisse oder Expositionen besser erinnerlich als den Nichtbetroffenen, da erstere sich wegen ihrer Beschwerden ausführlicher mit möglichen vergangenen krankheitsfördernden Ereignissen auseinandersetzen? In Studien zu allergischen Erkrankungen bei Kindern, in denen meist die Eltern befragt werden, hat sich ein Zeitraum von einem Jahr als soweit erinnerlich erwiesen, dass retrospektiv noch valide Aussagen gemacht werden können. In Studien, in denen Probanden nur zu einem einzigen Zeitpunkt befragt werden und retrospektiv Angaben zu verschiedenen Expositions- und Ereigniszeitpunkten über einen längeren Zeitraum der Vergangenheit machen, muss ein Recall-Bias immer in Betracht gezogen werden. Dies ist einer der Gründe für eine höhere Aussagekraft einer prospektiven Kohortenstudie, da dieselben Probanden mehrmals befragt werden und damit nur über kürzere Zeiträume Auskunft geben müssen.

Neben der Befragung von Probanden zu Symptomen, Krankheitsentwicklung und Risikofaktoren ist in epidemiologischen Studien zur Untersuchung von Allergien die Bestimmung des immunologischen Sensibilisierungsstatus von großer Bedeutung. Dies kann mittels Hauttests, wie dem PRICK- oder des Intrakutan-Tests, erfolgen oder mittels der Bestimmung des allergen-spezifischen IgE im Serum. Leider sind die Ergebnisse der zwei Methoden nur bedingt vergleichbar, da Messungen mittels des PRICK-Test anfälliger sind für Variationen und Fehler in der Bestimmungstechnik als die Serum-IgE Messungen (Meinert 1994). Um so wichtiger ist deshalb eine gute Schulung des Studienpersonals, das die Messungen vornimmt. Die in-vitro Bestimmungen hingegen sind unabhängig von einer klinischen Symptomatik (z.B. entzündete Haut) und kaum störanfällig gegenüber eingenommenen Medikamenten. Da der PRICK-Test jedoch kostengünstiger ist, haben fast alle Prävalenzstudien die Sensibilisierung anhand dieses Tests bestimmt. In der MAS Studie wurde die Messung des Serum-IgE gewählt, da die Bestimmungen durch ein Zentrallabor durchgeführt werden, was eine gleichbleibend hohe Qualität und gute Vergleichbarkeit gewährleistet. Trotz zentraler Bestimmung kann sich bei länger dauernden Studien aufgrund von technischen Fortschritten oder anderen Gründen das Messverfahren ändern, was unter Umständen zu Problemen der Vergleichbarkeit von Messparametern während des Studienverlaufs führen kann.

Die Repräsentativität des Studienkollektivs spielt ebenso eine wichtige Rolle für die Aussagekraft der Studienergebnisse. Sollen diese auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden können, müssen die Probanden auch eine (weitgehend) repräsentative Stichprobe der Bevölkerung darstellen. Bei den oben aufgeführten verschiedenen epidemiologischen Studien zu Allergien bei Kindern sind die Untersuchungsgebiete nicht alle repräsentativ und die Aussage kann nur auf eine vergleichbare Gruppe übertragen werden. Die Kinder aus der MAS-Studie können nur zum Teil als repräsentativ angesehen werden, da etwa zwei Drittel der Neugeborenen per Zufall ausgewählt wurden, während das restliche Drittel aus selektierten Neugeborenen mit einem hohen Atopie-Risiko bestand. Bestimmte Standardisierungsverfahren ermöglichen es aber, die Ergebnisse der MAS-Kohorte auf die nicht-selektierte Zufallsstichprobe hoch zu rechnen.

Neben einer solch ungewollten potentiellen Selektion auf bestimmte, nicht zufällig und somit nicht kontrolliert ausgewählte Studienteilnehmer kann auch die eigentliche Teilnahme an der Studie allein, der sogenannte Hawthorne effect, Ergebnisse in eine bestimmte Richtung beeinflussen und verfälschen (Kramer 1988). Eines der Ziele der MAS-Studie war die Beschreibung und das Verständnis des natürlichen Verlaufs von allergischen Erkrankungen im Kindesalter. Durch die Teilnahme an der Studie, den Befragungen und den Untersuchungen in den Studienzentren waren die Familien nicht mehr ganz unbeeinflusst. Durch diese erhöhte Aufmerksamkeit für das Thema Allergien haben manche Familien möglicherweise ihr

Verhalten geändert, was die Exposition und den Umgang mit potentiellen Risikofaktoren und damit den natürlichen Verlauf der Krankheitsentwicklung beeinflusst haben könnte.

Zusammenfassend gilt, dass die angesprochenen methodischen Probleme alle Arten von epidemiologischen Studien betreffen können, wenn auch mit unterschiedlicher Gewichtung. Generell sind Querschnittsstudien jedoch am wenigsten aussagekräftig, wenn das Ziel nicht einfach die Bestimmung von Prävalenzen ist. Ist das Ziel die Untersuchung des natürlichen Verlaufs von Erkrankungen und die Erforschung von Zusammenhängen zwischen Exposition und Zielgröße, also die Analyse von ätiologischen Fragestellungen, von Prädiktorenmodellen und von Risikofaktoren, sind retrospektive oder prospektive Studiendesigns notwendig. Die Untersuchung von den letztgenannten Studienzielen ist eindeutig die Stärke von prospektiven Längsschnittstudien, die eine Analyse von Zusammenhängen zwischen Exposition und Erkrankung und deren zeitlichen Trends im allgemeinen valider ermöglichen als retrospektive Fall-Kontroll-Studien.

1.5 Genetische Disposition

Eine positive Familienanamnese bezüglich atopischer Erkrankungen ist ein starker, konsistenter, „dosisabhängiger“ Risikofaktor für die Entstehung von Asthma, allergischer Rhinitis und atopischer Dermatitis beim Kind (Diepgen 1996, Abdulrazzaq 1994, Aberg 1993, Ruiz 1991a, Ruiz 1991b). Je mehr Familienmitglieder betroffen sind, desto höher ist das Risiko des Kindes, eine atopische Erkrankung zu entwickeln. Auch haben Zwillingsstudien gezeigt, dass die Konkordanz atopischer Erkrankungen bei monozygoten Zwillingen stärker ist als bei dizygoten Zwillingen. Das Vererbungsmuster ist jedoch nicht monogenetisch, sondern wesentlich komplexer. Mehrere Gene könnten Individuen zur Entwicklung einer allergischen Erkrankung prädisponieren (polygene Vererbung), oder verschiedene Kombinationen von Genmutationen könnten bei verschiedenen betroffenen Personen vorliegen (genetische Heterogenität). Eine Veranlagung zur Atopie und zu Asthma werden nicht immer gemeinsam vererbt. Aufgrund der multiplen Marker für Atopie und für allergische Erkrankungen sind genetische Studien zu Allergien schwierig durchzuführen. Mittels bestimmter Techniken wird versucht, für Allergie und Asthma relevante Gene zu identifizieren (Cookson 1999). Kopplungsstudien benützen Familienstammbäume, um die Transmission der genetischen Information zwischen den Generationen zu analysieren. Das Ziel der Kopplungsstudien ist herauszufinden, ob ein bestimmter Marker in der Region eines Gens liegt, welches an der Entstehung der Erkrankung beteiligt ist. Die bisherigen Ergebnisse sind jedoch noch wenig eindeutig und konsistent.

1.6 Allergene

Viele Allergene sind lösliche Proteine oder Glykoproteine, die in ihrem natürlichen Zustand die Funktion als Enzyme aufweisen und beispielsweise eine Proteolyse induzieren. Allergische Wirkungen können durch diese enzymatischen Aktivitäten (z.B. erhöhte Mukosapermeabilität) und der aerodynamischen Eigenschaften bedingt sein (Kay 2001). Trotz der Kenntnisse der Eiweißstruktur ist es bislang nicht gelungen, die Frage zu beantworten, was ein Allergen zum Allergen macht. Die Antwort ist in der Wechselwirkung von chemischer Struktur der Allergene und Immunsystem zu suchen. Die Schnittstelle hierbei sind die Epitope, d.h. entscheidende Sequenzen des Antigenmoleküls, die für die Sensibilisierungs- oder Auslösungsphase einer allergischen Reaktion von Bedeutung sind. Es ist unstrittig, dass hinsichtlich der allergenen Potenz deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen häufigen Allergenen in unserer Umwelt bestehen, ohne dass die Natur dieser Phänomene bekannt wären. Die wichtigsten Allergene im deutschen Raum sind Allergene der Hausstaubmilbe Der p 1 und Der p 2 (*Dermatophagoides pteronyssinus*), der Katze Fel d 1 (*Felis domesticus*), Pollen von Bäumen wie der Birke Bet v 1 (*Betula verrucosa*) und von Gräsern, sowie Proteine von Nahrungsmitteln oder anderen Stoffen wie beispielsweise Latex oder Nickel.

1.7 Allergien und Umwelteinflüsse

Allergische Krankheiten variieren erheblich sowohl in der Symptomatologie als auch im Schweregrad. Zwillingsstudien haben gezeigt, dass die Konkordanz allergischer Krankheiten zwischen monozygoten Zwillingen relativ gering ist im Vergleich zu anderen genetisch bestimmten Krankheiten, aber eindeutig höher als bei Heterozygoten. Neben epidemiologischen Studienergebnissen wie beispielsweise aus der Multizentrischen Allergiestudie ist dies einer der Gründe, die darauf hinweisen, dass Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Manifestation allergischer Erkrankungen spielen. Die wichtigsten zur Zeit diskutierten Hypothesen für die Zunahme der Allergien, die durch klinische, experimentelle oder epidemiologische Daten gestützt sind, sollen hier nur stichpunktartig erwähnt werden (Sachverständigenrat für Umweltfragen 1999, Woolcock 1995):

- Zunahme der Allergenexposition gegenüber Aeroallergenen im Außenluft- und Innenluftbereich
- Auftreten neuer Allergene
- Allergiefördernde Wirkung von Umweltverunreinigungen
- Mangel an toleranzinduzierenden Umweltfaktoren
- Geringere Stimulation des frühkindlichen Immunsystems (weniger Infektionen, Parasiten, Impfungen etc: sogenannte „Hygiene-Hypothese“).
- „Westlicher“ Lebensstil

Viele Studien befassten sich mit den Einflüssen von Luftschadstoffen wie Schwefelstaub, Ozon, Stickoxide und Schwefeldioxid auf den kindlichen Atemtrakt. Es ist jedoch sehr schwierig, die individuelle Schadstoffexposition eines Kindes zu ermitteln, da Kinder sich etwa zu 70% in Innenräumen aufhalten und bestimmte Expositionen, wie z.B. Verkehrsbelastungen, individuell nur schwer abschätzbar sind. Insgesamt wird aus den vorliegenden Arbeiten deutlich, dass Luftschadstoffe nicht in erster Linie Verursacher von allergischen Atemwegserkrankungen sind, sondern sie vorwiegend Exazerbationen zugrundeliegender Erkrankungen bewirken können bzw. unspezifische Beschwerden des Atemtraktes auslösen können (Mutius 1998).

Die biologische Plausibilität der („Hygiene“-)Hypothese, dass frühkindliche Infektionen der Entstehung einer atopischen Sensibilisierung und der Manifestation allergischer Erkrankungen vorbeugen könnten, beruht auf Beobachtungen der IgE Regulation. Vereinfacht dargestellt kann demnach die Beeinflussung des Verhältnisses zwischen TH-1- und TH-2-Helferzellen als wichtiger Faktor angesehen werden. TH-2-Helferzellen fördern die IgE-Produktion, während TH-1-Helferzellen und ihre Zytokine die Funktion der TH-2-Zellen unterdrücken. So konnte gezeigt werden, dass Interferon-gamma, welches u.a. im Verlauf viraler Infektionen gebildet wird, ein starker Inhibitor vieler TH-2-Zellfunktionen und somit der IgE-Synthese ist. Diese Hypothese wird von Ergebnissen aus epidemiologischen Beobachtungsstudien gestützt, u. a. in Arbeiten aus der MAS (Krämer 1999, Illi 2001, Lau 2000, Matricardi 2000, Platts-Mills 2001).

Neuere Ergebnisse haben gezeigt, dass erhöhte Konzentrationen von Katzen- und Hausstaubmilbenallergenen sowie von Endotoxinen in der Matratze der Mutter mit erhöhten Konzentrationen von Nabelschnur-IgE des Kindes nach der Geburt einhergehen (Heinrich 2001). Dies spricht für eine mögliche Beeinflussung der Entwicklung des fetalen Immunsystems bereits vor der Geburt des Kindes.

Mit der Zunahme des westlichen Lebensstils in Ostdeutschland wird eine Zunahme allergischer Manifestationen und damit eine Angleichung des beobachteten Ost-West-Gefälles bei allergischen Erkrankungen erwartet (Heinrich 1998). Mit Hilfe von retrospektiven und prospektiven Betrachtungen der Unterschiede besteht die Chance herauszufinden, wie und warum die Allergieraten im Westen schon früher so deutlich angestiegen sind. Diese Ost-West-Unterschiede sind nicht für alle Geburtsjahrgänge gleich. Da besonders die frühe Lebenszeit für die Entwicklung von Allergien bedeutsam ist, lassen retrospektiv erhobene und ähnliche Prävalenzdaten für Ost und West für die Jahre vor 1950 darauf schließen, dass Faktoren, die zu den Ost-West-Unterschieden führten, wohl erst ab 1950 bis 1960 wirksam wurden. Nach der Wiedervereinigung lassen sich seit 1991 Zunahmen in Ostdeutschland für den Heuschnupfen beobachten. Zur Zeit kann noch nicht mit Sicherheit gesagt werden, welche Ursachen dahinter stehen. Als Erklärungsansätze werden vorwiegend Einflüsse des westlichen Lebensstils diskutiert: Nach 1945 kam es in einer bis dahin homogenen deutschen Gesellschaft mit ähnlichem genetischem Hintergrund, ähnlichen Wohnumgebungen und Lebensumständen zu unterschiedlichen Entwicklungen. Diese äußerten sich in besserer Isolation der Wohnungen mit der Folge einer geringeren Luftwechselrate und gleichzeitigem Anstieg der Konzentration von Innenraumallergenen im Westen, in der vermehrten Haltung von Haustieren, dem Zugang zu exotischen Früchten und Gemüse und den damit verbundenen Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten sowie lebhafter Reisetätigkeit. Während die neuen Bundesländer zur Zeit der DDR hoch belastet durch Schwefeldioxid und Schwebstaub blieben, nahmen diese Belastungen in der BRD mit Beginn der 60er Jahre kontinuierlich ab. Kraftfahrzeugbedingte Emissionen hingegen stiegen stetig an. Die ersten Hinweise für einen Anstieg der Allergiehäufigkeit in den neuen Bundesländern werden mit einer Änderung der Lebensverhältnisse, insbesondere des Wohnungsumfeldes und der Ernährungsgewohnheiten sowie mit erhöhtem Verkehrsaufkommen und dem Rückgang der Belastung durch klassische Luftverunreinigung in Verbindung gebracht. Von Bedeutung könnte auch der frühzeitige und lange Besuch von Kinderkrippen und Kindergärten in ostdeutschen Ländern gewesen sein (Krämer 1999, Sachverständigenrat für Umweltfragen 1999, Wichmann 1996).

Dieser Ost-West-Unterschied wird nicht nur in Deutschland und Europa, sondern auch sehr gut am Beispiel von Hongkong und China deutlich. Während diese Gebiete die gleiche geographische Lage haben, sind die Prävalenzen insbesondere bei allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma sehr unterschiedlich und unterstützen die These, dass der westliche Lebensstil das Auftreten von allergischen Erkrankungen begünstigt (siehe Abb. 1 und Abb. 2 im Abschnitt „Epidemiologische Grundlagen“).

1.8 Risikofaktoren

An dieser Stelle werden die wichtigsten bekannten und gegenwärtig diskutierten Risikofaktoren zur Übersicht aufgelistet. Die meisten Faktoren wurden in den Analysen dieser Arbeit untersucht und sind zum Teil in den obigen Abschnitten schon näher erläutert worden (siehe Abb. 3).

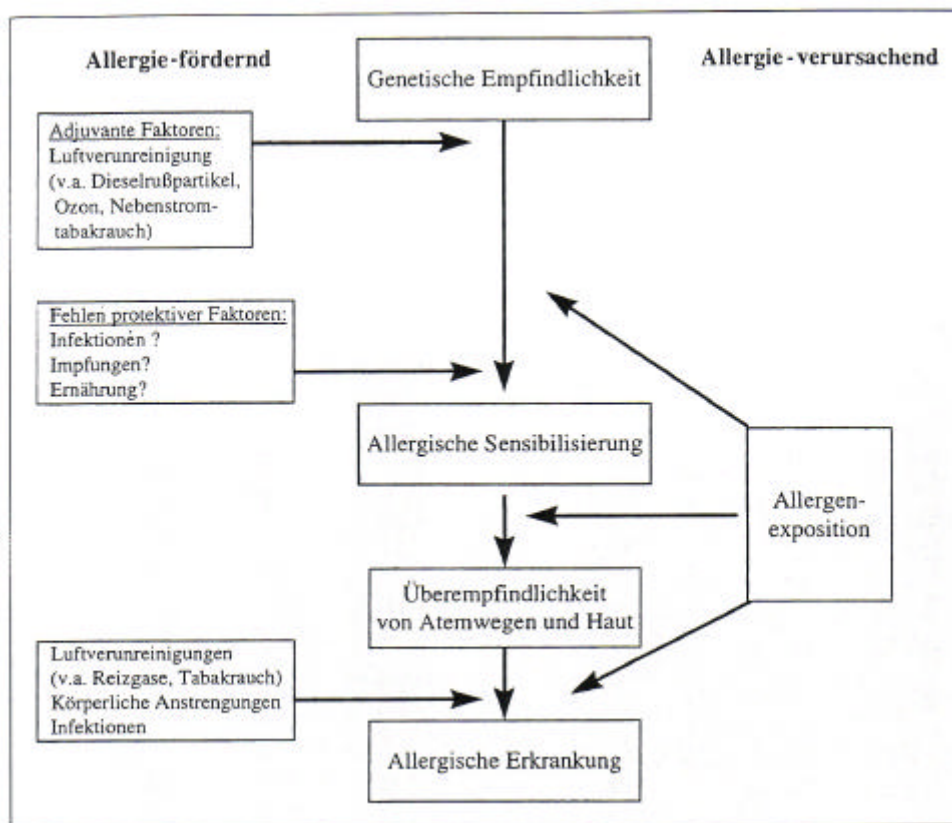


Abb. 3: Determinanten allergischer Erkrankungen (nach Behrendt 1995)

- Genetische Prädisposition
- Geschlecht

Beobachtungen haben gezeigt, dass Jungen ein höheres Risiko haben, ein Asthma zu entwickeln, während im Erwachsenenalter Frauen ein höheres Asthmarisiko aufweisen. Ebenso ist die allergische Rhinitis und eine allergische Sensibilisierung bei Jungen häufiger zu beobachten. Die Gründe für diese Unterschiede konnten bisher jedoch nicht ausreichend geklärt werden.

- Ernährung

In prospektiven Studien ist gezeigt worden, dass Stillen einen vorübergehenden, protektiven Effekt auf die Inzidenz der atopischen Dermatitis, der Nahrungsmittelallergie und frühkindlicher obstruktiver Bronchitiden hat. Die meisten Studien zeigten jedoch auch, dass dieser protektive Effekt nach Ablauf des dritten Lebensjahres nicht mehr nachweisbar war (Zeiger 1995b). Andere diätetische Faktoren könnten bei der Entwicklung allergischer Erkrankungen eine Rolle spielen (Huang 2001). Eine australische Studie wies eine niedrigere Prävalenz des Asthmas und der bronchialen Hyperreaktivität bei Kindern mit hohem Konsum von frischem öligem Fisch nach. Resultate einer amerikanischen Studie bestätigen diesen Befund (Hodge 1996, Black 1997). Inwieweit diese Resultate auf mitteleuropäische Regionen übertragen werden können, bleibt offen. Desweiteren ist ein Zusammenhang zwischen Margarineverzehr und der allergischen Sensibilisierung bzw. dem Auftreten von allergischer Rhinitis bei Kindern beobachtet worden (Bolte 2001). Es wird diskutiert, dass die Aufnahme bestimmter ungesättigter (omega 6-) Fettsäuren die IgE-Produktion stimuliert.

- Frühkindliche Infekte (siehe Allergien und Umwelteinflüsse)

- Luftschadstoffe (siehe Allergien und Umwelteinflüsse)

- Allergische Sensibilisierung und Manifestationen

Frühere Arbeiten zeigten, dass eine Sensibilisierung, d.h. das Vorhandensein allergenspezifischer IgE-Antikörper, ein Risiko für die zukünftige Entwicklung einer allergischen Erkrankung darstellt (Infante-Rivard 1993, Kuehr 1992). Allerdings muss das Vorliegen einer allergischen Sensibilisierung (noch) nicht zwangsläufig mit Beschwerden einhergehen. Atopische Kinder, die bereits manifest an einer allergischen Krankheit leiden, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, eine weitere allergische Erkrankung zu entwickeln. Studien an dänischen Kindern mit einer atopischen Dermatitis zeigten beispielsweise, dass jedes fünfte dieser Kinder später ein Bronchialasthma entwickelte (Larsen 1986 und 1991). Bei bis zu 40% der Heuschnupfen-Patienten findet sich eine bronchiale Hyperreaktivität als Vorstufe des Asthmas.

1.9 Prädiktion

Eine möglichst frühzeitige Prädiktion allergischer Erkrankungen erscheint äußerst wünschenswert, um primäre und sekundäre Präventionsmaßnahmen veranlassen zu können. Bisher gibt es erst wenige interventive epidemiologische Studien zum Effekt präventiver beziehungsweise therapeutischer Maßnahmen (Berg 1997; ETAC 1998, Zeiger 1995a). Zuvor muss jedoch die Frage gestellt werden, ob eine Prädiktion im Kleinkindesalter bereits möglich ist und wie zuverlässig solche Prognosen sind. Viele Faktoren werden als Prädiktoren genannt und diskutiert. Einige Faktoren, die zu Beginn der Ausweitung der systematischen epidemiologischen Allergieforschung vor rund 20 Jahren als vielversprechend galten, sind mittlerweile wieder verworfen worden, wie beispielsweise das Immunglobulin E im Nabelschnurblut eines Neugeborenen. Andere potentielle Prädiktoren hingegen haben durch weitere Studienergebnisse und genauere Spezifizierung an Bedeutung gewonnen. Hinsichtlich der Frage der Allergieprädiktion liefert die Multizenterischen Allergiestudie weiterhin wichtige Erkenntnisse, die in dieser Abhandlung erläutert werden.

1.10 Die Multizentrische Allergiestudie (MAS-90)

Die Multizentrische Allergiestudie, kurz MAS genannt, ist eine vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte (DLR Förderkennzeichen 012EE9406) epidemiologische Studie mit dem Titel „Trends und Risikofaktoren von Asthma und allergischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland“. Sie wurde 1990 unter der Leitung von Prof. Wahn, Direktor der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie des Universitätsklinikums der Charité, gestartet. Seitdem laufen in der multizentrischen Allergiestudie verschiedenste Untersuchungen zur Erforschung der multifaktoriellen Genese allergischer Erkrankungen im Säuglings- und Kindesalter, die im folgenden stichwortartig genannt werden (Bergmann 1994):

- Beschreibung des natürlichen Verlaufs allergischer Sensibilisierung und Krankheiten
- Analyse von Risikofaktoren sowie deren Expositionsgrad und Interaktion
- Prädiktion von allergischen Erkrankungen
- Bedeutung der frühen Prägung des Immunsystems für die Entwicklung von Allergien
- Untersuchung des Vererbungsmodus mit Genanalysen
- Einfluss der Ernährung

MAS ist eine prospektive multizentrische Geburtskohortenstudie mit Studienzentren in Berlin, Düsseldorf, Freiburg, Mainz und München. Die Grundgesamtheit, aus der die Studienkohorte gebildet wurde, waren alle 7609 Neugeborenen, die zwischen dem 1.1.1990 und dem 31.12.1990 in den ausgewählten Kliniken dieser Zentren geboren wurden. Die Neugeborenen verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Kliniken: Berlin Klinikum-Steglitz 1614 (21,2%), Berlin Virchow-Klinikum 2183 (28,7%), Düsseldorf 849 (11,2%), Freiburg 790 (10,4%), Mainz 1161 (15,3%) und München 1012 (13,3%) Kinder. Die Neugeborenen aus dieser Kreissaalgrundgesamtheit wurden hinsichtlich ihres Atopierisikos gescreent. Zum einen wurde nach dem Vorhandensein von IgE im Nabelschnurblut der Säuglinge gesucht. Ein über 0,9 kU/l erhöhtes IgE im Nabelschnurblut galt als atopischer Risikofaktor für das Studienkind. Zum anderen wurde die atopische Familienanamnese erhoben. Falls von mindestens zwei Familienmitgliedern eine allergische Erkrankung berichtet wurde, galt dies ebenfalls als Risikofaktor für eine Atopie. Nur bei 59 Prozent dieser Neugeborenen wurde kein erhöhtes Atopierisiko festgestellt, d.h. es gab weder *ein* allergisches Familienmitglied, noch hatte das Neugeborene einen erhöhten Gehalt an IgE-Antikörpern im Nabelschnurblut. 22% der Mütter und 21% der Väter äußerten Krankheitszeichen, die typisch für eine allergische Erkrankung sind. Danach hatten 16% Heuschnupfen, 4% Asthma und 3,5% eine atopische Dermatitis. Ausschlusskriterien waren unzureichende deutsche Sprachkenntnisse, das Auftreten schwerwiegender Geburtskomplikationen und fehlende Bereitschaft zur Studienteilnahme. Insgesamt mussten 26% der Familien (n=1979) aus der ursprünglichen Grundgesamtheit von 7609 Neugeborenen ausgeschlossen werden. Alle Familien von Neugeborenen mit erhöhtem IgE im Nabelschnurblut und/oder *doppelt* positiver Familienanamnese wurden zu einer Teilnahme an der Studie gebeten (n=722, d.h. 9,5% der Grundgesamtheit). Sinn der Anreicherung der Studienkohorte mit dieser Risikokohorte war es, eine ausreichende Zahl von Kindern mit späterer Entwicklung einer allergischen Krankheitsmanifestation beobachten zu können, um valide Aussagen zu den Studienzielen machen zu können. Aus der verbleibenden „Kontrollkohorte“ wurde eine Zufallsstichprobe gezogen. Die endgültige Studienkohorte bestand aus 1314 Neugeborenen und deren Familien, aufgeteilt auf 499 Risikokinder und 815 Kinder ohne das Vorliegen eines der beiden Atopiemarker. Die Kinder und ihre Familien verteilten sich wie folgt auf die Studienzentren: Berlin 592 (45%), Düsseldorf 164 (12%), Freiburg 206 (16%), Mainz 211 (16%) und München 141 (11%).

Die Kinder und ihre Familien wurden in regelmäßigen Abständen befragt, in die Zentren einbestellt und untersucht. In den ersten beiden Jahren wurden die Familien viertel- bis halbjährlich befragt, ab dem 2. Lebensjahr fand das Follow-up jährlich mit folgenden Erhebungen statt (Bergmann 1993): Fragebögen zu Symptomen und Erkrankungen der Kinder (und teilweise der Eltern), zur Lebenssituation der Familie und dem Verhalten des Kindes, strukturierte Interviews zur allergischen Symptomatik und zu Risikofaktoren, Untersuchungen des

Kindes durch einen Studienarzt/-ärztin, Laboruntersuchungen wie zum Nachweis von IgE-Antikörpern im Serum, Urin-Analysen (u.a. Cotinin) und der Bestimmung der häuslichen Allergenexposition.

Bereits im frühen Alter waren diese Kinder verbreiteten und potenten Allergenen ausgesetzt: Mehr als ein Drittel der Neugeborenen hatten im Krankenhaus eine Flasche mit Kuhmilchnahrung erhalten, mehr als ein Drittel der Familien hatten Haustiere. Auch in Wohnungen ohne Katze fanden sich Katzenallergene. In einem Viertel aller Teppichstaubproben wurden relevant hohe Milbenallergenkonzentrationen gefunden. Bei einem Viertel der Neugeborenen hatte die Mutter in der Schwangerschaft geraucht und im ersten Lebensjahr gab es nur in 46 Prozent aller Haushalte keine Raucher, so dass die passive Tabakrauchexposition nicht unerheblich war.

Dieses Studienkollektiv, das zu etwa einem Drittel aus Risikokindern und zu zwei Dritteln aus zufällig ausgewählten Kindern ohne erkennliche Risikofaktoren für eine Allergie bei Geburt besteht, bietet anhand der breit gestreuten und unterschiedlich stark ausgeprägten Expositionen eine ausgezeichnete Möglichkeit den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen ab der Geburt, Risikofaktoren und Prädiktoren für deren Entwicklung zu untersuchen.

2 FRAGESTELLUNG IN DEN VORGESTELLTEN ARBEITEN

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, existieren sehr umfassende epidemiologische Kenntnisse über die Prävalenz und die zunehmende Inzidenz allergischer Erkrankungen insbesondere im Kindesalter. Das Wissen über die Entwicklung und den Verlauf dieser Krankheitsbilder und die sie bestimmenden Faktoren war und ist jedoch viel weniger eindeutig. Dieser Forschungsbedarf führte zur Initiierung des Studienprojekts MAS. Ziele der Untersuchungen waren deshalb zum einen die prospektive longitudinale Beobachtung und Beschreibung des natürlichen Verlaufs allergischer Krankheitsbilder sowohl anhand ihrer Symptomatik als auch anhand wichtiger allergologischer Marker wie der immunologischen Sensibilisierung gegen Allergene. Zum anderen hatte die MAS zum Ziel, Zusammenhänge zwischen verschiedenen Expositionen und der Entwicklung von Allergien zu analysieren, d.h. Risikofaktoren und prognostische oder präventive Einflussfaktoren zu bestimmen. Dies ermöglichte eine fundiertere Beurteilung des Risikos und des Krankheitsgeschehens, um daraus verbesserte therapeutische und präventive Maßnahmen ableiten zu können.

2.1 Natürlicher Verlauf des Serum-Gesamt-IgE, der spezifischen Sensibilisierung und allergischer Erkrankungen im Kindesalter

Die Kenntnis des natürlichen Krankheitsverlaufs ist wichtig, um die Entwicklung von Krankheiten zu verstehen und um Risikofaktoren richtig einschätzen und bewerten zu können. Das Gesamt-IgE im Nabelschnurblut des Neugeborenen und im Serum von Kindern galt über lange Zeit als aussagekräftiger Risikofaktor und Parameter mit relativ hoher prognostischer Güte. Atopiker haben zwar eine genetische Prädisposition zu erhöhten Gesamt-IgE-Werten, wobei die Höhe auch von Faktoren wie Alter oder Umwelteinflüssen abhängt. Unsicherheit besteht aber in der Frage, wo die Grenze für erhöhte Werte verläuft, die auf eine Atopie und somit Gefährdung für eine Allergieentwicklung hinweisen oder gar eine diagnostische Aussage für eine Allergie erlauben könnten. Es ist jedoch aus mehreren Gründen schwierig gewesen, eindeutig zu beurteilen, ob eine für prognostische und diagnostische Zwecke verwertbare Unterscheidung in den Serum IgE-Verteilungen zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern möglich ist. Bisherige Studien untersuchten das Gesamt-IgE entweder nur in allergischen oder nicht-allergischen Kindern oder nur in selektierten Gruppen von Kindern wie z.B. nur in hospitalisierten Kindern, was die Vergleichbarkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse stark einschränkt. Ebenso waren die meisten Studien auf eine geringe Fallzahl

limitiert und vom Design keine Longitudinalstudie wie die MAS, sondern Querschnittsstudien in unterschiedlichen Altersgruppen. Diese Einschränkungen konnten in MAS durch die jährlichen Messungen des Serum-IgE in der selben Population von Kindern und durch den zusätzlichen Vergleich zum populationsbasierten Ursprungssample von mehreren tausend Kindern weitgehend ausgeglichen werden (Kulig 1999b).

Ähnliches gilt für die Studien zum natürlichen Verlauf von allergischer Sensibilisierung und Erkrankungen im Säuglings- und Kindesalter (Kulig 1999c, Wahn 1997b). Wichtig waren die Analysen, um den Verlauf der allergischen Sensibilisierung seit Geburt zu kennen. Dies beinhaltete Fragen nach den wichtigsten Allergenen und der zeitlichen Abfolge von Überempfindlichkeitsreaktion gegen die einzelnen Allergene. Neben der Klärung der zeitlichen Abfolge von allergenspezifischen Sensibilisierungen wurde untersucht, ob auch Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene in ähnlicher Weise wie Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittelallergene transient verlaufen können (also „kommen und gehen“ können).

2.2 Epidemiologische Untersuchungen zu Risikofaktoren

Allergien werden durch spezifische Umweltallergene ausgelöst, wobei unspezifische Umweltfaktoren verstärkend mitwirken. Daneben spielt für die meisten allergischen Reaktionen eine genetische Disposition eine Rolle und molekulargenetische Studien weisen auf die komplexe multifaktorielle Natur dieser Erkrankungen hin. Die Klärung der Zusammenhänge zwischen genetischer Prädisposition und dem Einfluss von Umweltfaktoren in der Entstehung von Allergien stellt eine zentrale Aufgabe an die Forschung dar. In den letzten Jahren sind bereits viele allergologisch-epidemiologische Forschungsergebnisse über den Zusammenhang von Exposition und Entstehung von Allergien erbracht worden. Hierzu haben auch Untersuchungen zu Risikofaktoren aus der Multizentrischen Allergiestudie beigetragen, die belegen, dass Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Manifestation allergischer Erkrankungen spielen.

In einer Analyse wurde der unter Allergologen sehr kontrovers diskutierten Frage nachgegangen, ob passive kindliche Tabakrauchexposition ein Risikofaktor für die Entstehung einer allergischen Sensibilisierung ist (Kulig 1999a).

Weitere untersuchte umweltbedingte Risikofaktoren waren die häusliche Allergenexposition mit Milben- und Katzenallergenen in den Wohnungen der Familien der Studienkinder. In früheren Untersuchungen war meistens von einem Schwellenwert des Allergen-

expositionslevels ausgegangen worden, ab dem Kinder ein erhöhtes Risiko für eine Allergieentwicklung haben. In unserer Untersuchung waren die Allergenexpositionslevel sehr breit gestreut, was eine Untersuchung einer eventuellen Dosis-Wirkungsbeziehung ermöglichte (Wahn 1997a).

Durch die zunehmende allgemeine Verwendung von Latexmaterialien insbesondere in der Krankenversorgung stieg die Zahl der Latexallergiker stark an. Da in einer prospektiven Studie wie der MAS im Gegensatz zu einer rein retrospektiven Studie relativ flexibel auf solche neuen Entwicklungen reagiert werden kann, wurden die Kinder in der MAS im Laufe der Studie zusätzlich auf eine spezifische Sensibilisierung gegen Latexallergene getestet und die Entwicklung der Latexallergie im Kindesalter und der Risikofaktoren (Niggemann 1998).

Auch das häufigste allergische Krankheitsbild, die Rhinokonjunktivitis, wurde in einer separaten Auswertung untersucht. Indem sie die Definition der allergischen Rhinitis durch die Ergänzung des Ausdrucks „persistierende Rhinitis“ veränderte, hat das internationale Expertengremium der WHO deutlich auf den Langzeitcharakter der Erkrankung hingewiesen. Der Schweregrad der allergischen Rhinitis ist durch die Störung der Lebensqualität, des Schlafes der Patienten und der Folgeerkrankungen wie dem Asthma geprägt (Bousquet 2001). Diese Feststellungen zeigen deutlich, dass die allergische Rhinitis eine ernst zu nehmende Erkrankung darstellt, die jedoch immer noch unterschätzt wird. In dieser Studie wurde die Entwicklung der Rhinokonjunktivitis über die ersten sieben Lebensjahre und deren Risikofaktoren mittels einer multivariaten Analyse untersucht (Kulig 2000b).

Die sogenannte „Hygiene-Hypothese“, dass frühkindliche Infektionen der Entstehung einer atopischen Sensibilisierung und der Manifestation allergischer Erkrankungen durch eine Beeinflussung der IgE Regulation vorbeugen könnten, wird aktuell immer noch ohne endgültiges Resultat diskutiert. Zu diesem Fragenkomplex gehören zwei weitere Arbeiten aus der MAS, die die Zusammenhänge von Impfungen im Säuglings- bzw. Kleinkindalter und der Entwicklung von allergologischen Markern und Erkrankungen analysiert haben (Dannemann 1996, Grüber2001).

2.3 Prädiktion allergischer Erkrankungen

Eine möglichst frühzeitige Prädiktion allergischer Erkrankungen erscheint äußerst wünschenswert, um primäre und sekundäre Präventionsmaßnahmen veranlassen zu können. Die Frage ist jedoch, ob eine Prädiktion im Kleinkindesalter bereits möglich ist und wie zuverlässig solche Prognosen sind? Viele Faktoren wurden als Prädiktoren diskutiert und galten anfänglich als vielversprechend, die meisten sind mittlerweile aber wieder verworfen worden. Hinsichtlich der Frage einer Allergieprädiktion liefert die MAS weiterhin wichtige Erkenntnisse, insbesondere auch deshalb, da in MAS nicht nur Risikokinder sondern auch zufällig ausgewählte bevölkerungsrepräsentative Kinder eingeschlossen wurden. Bisherige Untersuchungen analysierten hauptsächlich die prädiktive Wertigkeit von einzelnen prognostischen Faktoren und nicht deren prädiktive Wertigkeit bei gleichzeitiger Berücksichtigung. Die Arbeiten aus der MAS haben mehrere Prädiktorkandidaten simultan in multivariaten Prädiktionsmodellen berücksichtigt. Dies ist wichtig, um die Frage abzuklären, was ein einzelner zusätzlicher Prädiktor noch zur Erhöhung der prädiktiven Wertigkeit der ins bisherige Modell eingeschlossenen Faktoren beitragen kann (Kulig 1998a, Kulig 1998b, Nickel 1997).

2.4 Epidemiologisch-methodische Aspekte am Beispiel des Recall Bias

Ein wichtiger Aspekt für die Validität von Befragungsergebnissen und damit der Validität von Aussagen epidemiologischer Studien ist das Erinnerungsvermögen der Befragten. Die kritische Frage ist, wie lange können sich Probanden zurück erinnern, ohne dass die Ergebnisse zu stark durch Erinnerungslücken verfälscht werden? Ein in diesem Zusammenhang wichtiger Bias ist der Recall-Bias: Erinnern sich Gesunde in gleichem Ausmaß zurück als Erkrankte oder sind den Betroffenen aufgrund ihrer Erkrankung vergangene Ereignisse oder Expositionen besser Erinnerungswürdig als den Nichtbetroffenen, da erstere sich wegen ihrer Beschwerden ausführlicher mit möglichen vergangenen krankheitsfördernden Ereignissen auseinandersetzen? In Studien zu allergischen Erkrankungen bei Kindern ist die Familienanamnese ein wichtiger Risikofaktor und Prädiktor. Zur Einschätzung der Verlässlichkeit dieser Faktoren sind aus methodischen Gesichtspunkten Studien wichtig, die folgende Fragen untersuchen: Wie valide sind Aussagen von Eltern zu ihren eigenen allergischen Erkrankungen, die mitunter nur während deren Kindheit manifest waren? Erinnern sich Mütter und Väter gleichermaßen an ihre Erkrankungen oder unterscheiden sich Mütter und

Väter hinsichtlich der Validität ihrer Antworten? In Studien, in denen Probanden nur zu einem einzigen Zeitpunkt befragt werden und retrospektiv Angaben zu verschiedenen, länger zurückliegenden Expositions- und Ereigniszeitpunkten machen, muss ein Recall-Bias immer in Betracht gezogen werden. In der prospektiven MAS Kohorte wurden die Eltern zweimal im Abstand von zwei Jahren zu ihren eigenen allergischen Symptomen und Erkrankungen befragt, was eine Untersuchung dieser Problematik ermöglichte (Kulig 2000a).

3 RELEVANTE ORIGINALARBEITEN

3.1 Natürlicher Verlauf des Serum-Gesamt-IgE, der spezifischen Sensibilisierung und allergischer Erkrankungen im Kindesalter

1. **Kulig** M, Tacke U, Forster J, Edenharter G, Bergmann R, Lau S, Wahn V, Zepp F, Wahn U and the MAS Study Group: Total serum IgE levels during the first six years of life. *J Pediatr* 1999; 134: 453-58.
2. Wahn U, Bergmann R, **Kulig** M, Forster J, Bauer CP: The natural course of sensitization and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8(Suppl. 10): 16-20.
3. **Kulig** M, Bergmann R, Klettke U, Lau S, Wahn V, Tacke U, Wahn U and the MAS study group: Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first six years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6): 1173-9.

3.2 Risikofaktoren für Allergien

4. **Kulig** M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U and the MAS-Group. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food- and inhalant allergens during the first three years of life. *Allergy* 1999; 54,3: 220-228.
5. **Kulig** M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer C-P, Wahn U and the MAS Study Group: The development of seasonal allergic rhinitis during the first seven years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106; 832-39.
6. Wahn U, Lau S, Bergmann R, **Kulig** M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I: Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-769.
7. Niggemann B, **Kulig** M, Bergmann R, Wahn U: Development of latex allergy in children up to 5 years of age – a retrospective analysis of risk factors. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9(1): 36-39.
8. Dannemann A, Ree van R, **Kulig** M, Bergmann RL, Bauer P, Forster J, Guggenmoos-Holzmann I, Aalberse RC, Wahn U: Specific IgE and IgG4 Immune Responses to Tetanus and Diphtheria Toxoid in Atopic and Nonatopic Children during the First Two Years of Life. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 262-267.
9. Grüber C, **Kulig** M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U, and the MAS-90 Study Group: Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early bacille calmette-Guérin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 2001 Mar;107(3): E36.

3.3 Prädiktion allergischer Erkrankungen

10. **Kulig** M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmänn I and the MAS Study Group: Long-lasting sensitization to food during the first 2 years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 61-67.
11. **Kulig** M, Bergmann R, Niggemann B, Burow G, Wahn U and the MAS Study Group: Prediction of sensitization to inhalant allergens in childhood: Evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1397-1403.
12. Nickel R, **Kulig** M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmänn I, Wahn U: Sensitization to hen's egg at the age of 12 months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99: 613-17.

3.4 Epidemiologisch-methodische Aspekte am Beispiel des Recall Bias

13. **Kulig** M, Bergmann R, Edenharter G, Wahn U and the MAS Study Group: Does allergy in parents depend on allergy in their children? Recall Bias in parental questioning of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105: 274-78.

4 DISKUSSION

4.1 Natürlicher Verlauf des Serum-Gesamt-IgE, der spezifischen Sensibilisierung und allergischer Erkrankungen im Kindesalter

Atopiker haben die Prädisposition, dass bei Kontakt mit natürlich vorkommenden Allergenen IgE-vermittelte Immunreaktionen ausgelöst werden. Die Höhe des Gesamt-IgE im Serum hängt jedoch nicht nur von der genetischen Disposition ab, sondern auch von anderen Einflüssen wie Alter und Geschlecht oder Umweltfaktoren beispielsweise der Allergenexposition oder von parasitären Erkrankungen (Barbee 1981, Berciano 1987, Lebowitz 1984, Wittig 1980, Wjst 1994). Aus diesen Gründen überlappen sich die Verteilungskurven des Gesamt-IgE im Serum von Atopikern und Nicht-Atopikern beträchtlich (siehe Abb. 4).

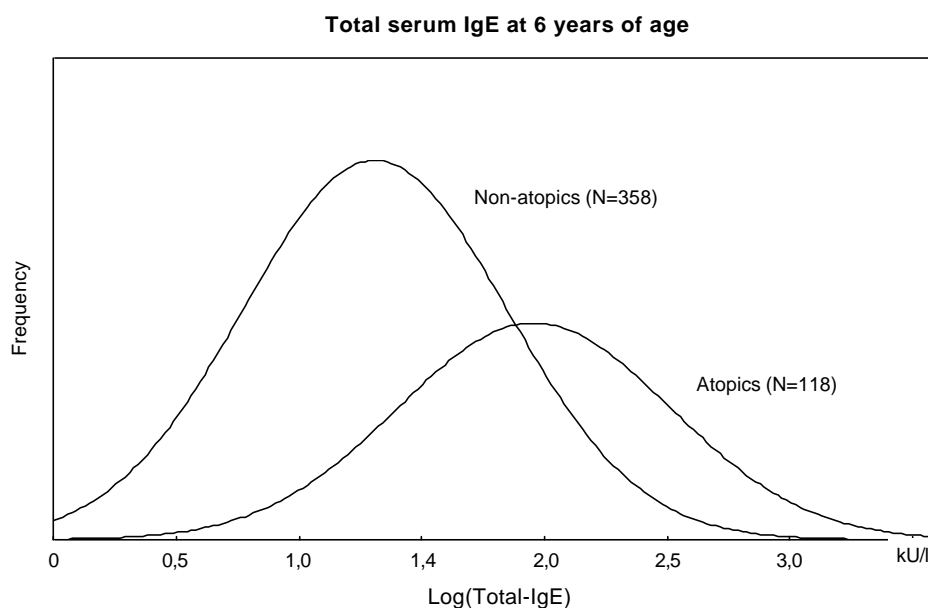


Abb. 4: Verteilungskurven des Gesamt-IgE bei 6-jährigen atopischen und nicht-atopischen Kindern ($N_{\text{gesamt}}=476$; zur besseren Darstellbarkeit wurden die IgE-Werte logarithmisch transformiert, nach Kulig 1999b)

Aufgrund dieser starken Überlappung ist es schwierig, Atopiker von Nicht-Atopikern zu unterscheiden und Serum-IgE-Werte zu definieren, die als erhöht gelten können und prädiktive und diagnostische Aussagen hinsichtlich einer atopischen Erkrankung erlauben. Verständlicherweise bestand unter Pädiatern und Allergologen der Wunsch nach solch einem Prädiktor, weshalb die Messung des Gesamt-IgE zu solchen Zwecken auch immer wieder durch-

geführt wurde. Um eine fundierte Aussage zu dieser Problematik machen zu können, müssen die IgE-Werte aus einer ausreichend großen Kohorte von atopischen und nicht-atopischen Kindern stratifiziert nach Geschlecht und unterschiedlichen Alterstufen bekannt sein. Zwar sind zahlreiche Untersuchungen zum Serum-IgE durchgeführt worden, jedoch entweder nur bei atopischen oder nicht-atopischen Kindern (Backer 1992, Berciano 1987, Geller 1988, Kjellman 1976, Lindberg 1986, Wahn 1982, Wittig 1980, Wjst 1994), oder nur in sehr selektierten Gruppen wie bei Kindern im Krankenhaus (Berciano 1987, Lindberg 1986, Liappis 1992, Wittig 1980, Wahn 1982). Die meisten Studien hatten nur eine geringe Fallzahl eingeschlossen (im allgemeinen <50) und waren vom Design her keine Longitudinalstudie wie die MAS, so dass nicht dieselben Kinder mehrmals gemessen wurden und damit keine wirkliche Beschreibung des natürlichen Verlaufs möglich war. Die jährlichen Messungen in der MAS lieferten für das Serum-Gesamt-IgE populationsbasierte Perzentilen, die die IgE-Verteilungen während der ersten 6 Lebensjahre beschreiben und dadurch als „Normwertetabellen“ interpretiert werden können, mit zusätzlichen Verlaufsdarstellungen bei atopischen und nicht-atopischen Kindern (Kulig 1999b). Obwohl die MAS eine risikoangereicherte Kohorte ist, erlauben die Daten aus dem Ursprungssample eine Adjustierung und Rückrechnung auf populationsbasierte Werte, so dass die IgE-Verläufe reliable Schätzungen für die deutsche Gesamtbevölkerung sein dürften (siehe Abschnitt „Auswahl des Studienkollektivs und dessen Bevölkerungsrepräsentativität“). Verglichen mit anderen Studien waren die gemessenen IgE-Werte bei den atopischen Kindern aus der MAS geringer als bisherige Angaben (Lindberg 1986, Saarinen 1982, Wittig 1980). Eine große Studie mit Messungen im Alter von 9 Monaten und 6 Jahren berichtete hingegen ähnliche Werte (Martinez 1995a). Bei nicht-atopischen Kindern beschrieben manche Autoren höhere IgE-Konzentrationen als bei den MAS-Kindern (Geller 1988, Wahn 1982, Wittig 1980), während andere über niedrigere Werte berichteten (Berciano 1987, Lindberg 1986, Saarinen 1982). Diese Unterschiede können neben einer geringeren Fallzahl mit resultierendem Selektionsbias auch durch unterschiedliche Messtechniken bedingt sein (Johansson 1976, Wilcsek 1978).

Es existieren sehr umfassende epidemiologische Kenntnisse über die Prävalenz und die zunehmende Inzidenz allergischer Erkrankungen, die hauptsächlich aus Querschnittstudien stammen. Das Wissen über die Entwicklung und den natürlichen Verlauf dieser Krankheitsbilder ist jedoch viel weniger eindeutig. Eine fundierte Beurteilung des Krankheitsgeschehens ist aber wichtig, um verbesserte therapeutische und präventive Maßnahmen ableiten zu können. In zwei Arbeiten aus der MAS wurde der natürliche Verlauf von allergischen Sensibilisierungen und Erkrankungen in den ersten sechs Lebensjahren untersucht (Wahn 1997b, Kulig 1999c). Andere longitudinale Studien mit einem Follow-up derselben Kinder über mehr als vier Jahre haben nur eine bestimmte Auswahl von Kindern eingeschlossen, was die externe Validität und Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Entweder waren es nur

Risikokinder, z.B. mindestens ein atopischer Elternteil (Bruno 1995, Rowntree 1985, Zeiger 1994), und/oder Kinder unter prophylaktischer Behandlung in Interventionsstudien (Bruno 1995, Zeiger 1994), während in manchen Studien auch unselektierte Kinder mit eingeschlossen wurden (Arshad 1992, Price 1995, Hattevig 1987). Jedoch gab es methodische Einschränkungen im Studiendesign, da die spezifische Sensibilisierung nur zu einem Zeitpunkt (Braback 1994, Bruno 1995, Kuehr 1993, Mutius 1994b, Trepka 1996) oder nur bei Kindern mit bereits manifesten Erkrankungen bestimmt wurde (Arshad 1992, Price 1995). Diese Einschränkungen erlauben keine Beschreibung des natürlichen Verlaufs. Wiederum war auch die Anzahl der eingeschlossenen Kinder und die Zahl der gemessenen Seren in den meisten Studien niedriger als in der MAS. Beim Vergleich der allergischen Sensibilisierung ist zu beachten, dass in fast allen Studien die spezifische Sensibilisierung mittels des Haut-PRICK-Tests bestimmt wurde, während dies in der MAS mit der Bestimmung des sIgE anhand des RAST-Tests geschah (siehe im Kapitel Einleitung unter „Methodische Probleme in epidemiologischen Studien“). Die Ergebnisse sollten im großen und ganzen vergleichbar sein, die PRICK-Tests sind allerdings anfälliger als die Laborbestimmungen für Variationen und Fehler in der Messtechnik (Meinert 1994, Witteman 1996). Insbesondere ein Abgleich der Inzidenzraten aus der MAS mit der übrigen Literatur fällt schwer, da es unseres Wissens keine populationsvergleichbaren Verlaufsdaten zur Entwicklung allergischer Sensibilisierungen und Krankheiten gibt. Generell ist zu den Prävalenz- und Inzidenzraten in MAS anzumerken, dass die Familien aufgrund der Studienteilnahme möglicherweise dazu tendierten, Risikofaktoren stärker zu vermeiden als der Bevölkerungsdurchschnitt. Dies könnte eher zu einer Unterschätzung als zu einer Überschätzung der Raten führen (siehe voriger Abschnitt). Prävalenzen aus Querschnittsstudien hingegen gibt es hauptsächlich für 6- bis 16-jährige Schulkinder (Braback 1994, ISAAC 1998, Kuehr 1992, Kuehr 1993, Mutius 1994b, Trepka 1996). Da die Raten der allergischen Sensibilisierung für diese Schulkinder mehr oder weniger stabil sind und mit denen der 6-jährigen Kinder aus MAS weitgehend vergleichbar sind, scheint sich die Sensibilisierung hauptsächlich während der ersten Lebensjahre zu entwickeln. Am frühesten bilden sich Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittelallergene aus, insbesondere gegen Hühnereiweiß und Kuhmilch mit Prävalenzen zwischen 4% und 7%. Bei den Inhalationsallergenen waren während der ersten drei Lebensjahre die Sensibilisierungsraten gegen Innenraumallergene leicht höher als gegen Außenluftallergene. Nach dem dritten Geburtstag hingegen stiegen letztere deutlich auf 10% bis 20% an und lagen doppelt so hoch wie die Sensibilisierungsraten gegen Innenraumallergene. Da die Allergenexposition sich sowohl hinsichtlich des Allergenspektrums als auch hinsichtlich der auftretenden Allergenkonzentration von Land zu Land bzw. Region zu Region unterscheidet, lassen sich zum Teil deutliche Unterschiede in den Prävalenzraten beobachten. In Skandinavien beispielsweise werden sehr hohe Katzenallergenkonzentrationen beobachtet, wäh-

rend in Deutschland die Milbenallergene und die Birken- und Graspollen eine große Rolle bei der Entwicklung einer allergischen Sensibilisierung spielen. Diese Ergebnisse werden anhand früherer Untersuchungen mit hohen Sensibilisierungsraten gegen Außenluftallergene in deutschen Schulkindern bestätigt (Kuehr 1992, Kuehr 1993, Mutius 1994b). Die Daten aus der MAS können also nur für den mitteleuropäischen Raum repräsentative Angaben zu Sensibilisierungsverläufen liefern.

Eine weitere interessante Beobachtung war, dass transiente Verläufe der Sensibilisierung auch gegen Inhalationsallergene gemessen wurden. Für Nahrungsmittelallergene waren solche zeitlichen Verläufe mit Zeitpunkten von meßbarem sIgE und wieder nicht nachweisbarem sIgE bereits gut bekannt. Von vielen pädiatrischen Allergologen werden solche transienten Verläufe bei Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene hingegen als sehr selten eingestuft, weshalb sie auch nicht gut untersucht sind. In bis zu 19% der Studienkinder wurde eine transiente Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene während der ersten 6 Lebensjahre beobachtet, die bei Kindern mit niedrigeren sIgE-Werten häufiger aufzutreten scheinen. Es könnte eingewandt werden, dass solche Beobachtungen eher auf Schwankungen in der Sensitivität der Meßmethode beruhen. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da in unseren Untersuchungen ein relativ hoher Cut-off der Nachweisbarkeitsgrenze gewählt wurde (\geq CAP class 2), der eine CAP-Klasse höher lag als bei den meisten anderen Studien, die RAST-Bestimmungen durchgeführt haben. Inwieweit dieses Phänomen bei älteren Kindern verschwindet und ob dies relevant für eine mögliche Differenzierung bezüglich des Risikos einer späteren Ausbildung von allergischen Erkrankungen ist, bleibt zunächst ungelöst.

4.2 Risikofaktoren für Allergien

Untersuchungen zu Assoziationen zwischen Einflussfaktoren bzw. möglichen Risikofaktoren einerseits und allergischen Reaktionen andererseits waren schwerpunktmäßig auf die Zielgröße einer allergischen Sensibilisierung gerichtet, da diese als Vorläufer und Voraussetzung für eine allergische Erkrankung gilt. Außerdem entwickeln sich im Kleinkindalter vor der Manifestation allergischer Erkrankungen zuerst die spezifischen Sensibilisierungen, so dass abgesehen von der frühen Manifestation der atopischen Dermatitis eine Risikofaktorenanalyse von manifesten allergischen Erkrankungen erst ab dem Schulalter der untersuchten Kinder sinnvoll ist.

Bevor die Arbeiten im einzelnen diskutiert werden, fasst der folgende Überblick die Ergebnisse zu den untersuchten Zielgrößen der allergischen Sensibilisierung zusammen: Risikofaktoren wurden bestimmt für das Auftreten von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene mit besonderem Augenmerk auf die kindliche passive Tabakrauchexposition (Kulig 1999a), für die Sensibilisierung gegen Innenraumallergene mit Schwerpunkt auf der Milben- und der Katzenallergenexposition (Wahn 1997a) ebenso wie für eine Latexsensibilisierung (Niggemann 1998). Zudem wurden Einflussfaktoren auf die Bildung von spezifischem IgE im Kleinkindalter nach Diphtherie- und Tetanusimpfungen untersucht (Dannemann 1996). Als signifikante Risikofaktoren erwiesen sich im wesentlichen die Exposition gegenüber Allergenen und anderen Umwelt(schad)stoffen wie Tabakrauch oder latexhaltigem Material, die Bereitschaft des Organismus, schon sehr früh erhöhte Niveaus von IgE im Serum auszubilden, und eine atopische Prädisposition anhand einer atopischen Familienanamnese. Das Vorliegen einer atopischen Familienanamnese hat sich unstrittig auch in anderen Untersuchungen als ein wichtiger Risikofaktor erwiesen (Bergmann 1990, Bousquet 1995, Croner 1990, Odelram 1995). Atopische Eltern können demnach als der Phänotyp der genetischen Atopiedisposition des Kindes angesehen werden (Marsh 1981).

In der Analyse zur kindlichen passiven Tabakrauchexposition zeigte sich, dass ein gemeinsamer schädlicher Effekt von prä- und postnataler frühkindlicher Tabakrauchexposition auf die Entwicklung einer Nahrungsmittelsensibilisierung im Kleinkindalter besteht (Kulig 1999a). Ein Zusammenhang mit einer Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene in den ersten drei Lebensjahren konnte dagegen nicht gefunden werden. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass eine allergische Überempfindlichkeit sich im allgemeinen in den ersten Lebensjahren zuerst gegen Nahrungsmittel ausbildet, und dass der Einfluss der Tabakrauchexposition schon sehr früh, nämlich bereits in der Schwangerschaft, wirkt (Hanrahan 1992, OEHA 1997). Zum anderen zeigt sich in einer bisher unveröffentlichten Untersuchung zur kindlichen

Tabakrauchexposition, in der als Expositionsmessgrößen sowohl das Cotinin, ein Abbaustoff des Nikotin im kindlichen Urin, als auch die Elternbefragungen zur Rauchexposition herangezogen wurden, dass das Maximum der Tabakrauchexposition der MAS-Kinder um den ersten Geburtstag herum lag. Die frühe und gleichzeitige Exposition gegenüber Tabakrauch und Nahrungsmittelallergenen könnte mit der normalen kindlichen immunologischen Toleranzentwicklung interferieren und eine Sensibilisierung gegen diese früh zugeführten Nahrungsmittelallergene begünstigen. Die gefundenen Risikoerhöhungen sind zwar relativ gering. Da jedoch eine kindliche Nahrungsmittelsensibilisierung ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer allergischen Erkrankung ist, und die Tabakrauchexposition weit verbreitet ist, kann der Gesamteinfluss dieses Risikofaktors bevölkerungsweit eine größere Rolle spielen. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass die Eltern im Sinne einer sozialen Erwünschtheit ihr Rauchverhalten eher geringer als ihr tatsächliches angegeben haben. Untersuchungen zeigen, dass die Angaben bezüglich dem Rauchstatus zwar einigermaßen akkurat, jedoch hinsichtlich der Quantität weniger reliabel sind (OEHHA 1997). Eine solche Unterschätzung der Exposition würde zu einem zu konservativen Riskoschätzer führen, was bedeutet, dass das wahre Risiko einer Sensibilisierung aufgrund der kindlichen Tabakrauchexposition höher liegt. In der Literatur inklusive in zwei Übersichtsarbeiten werden die bisherigen wissenschaftlichen Nachweise eines schädlichen Einflusses der Tabakrauchexposition kontrovers beurteilt (Halken 1995, Nafstad 1997, Strachan 1998). Bei Kleinkindern liegen allerdings nur Arbeiten zum Einfluss auf die Entwicklung von Erkrankungen wie Asthma, bronchialer Hyperreagibilität oder Mittelohrentzündungen vor (Nafstad 1997, Strachan 1997b), in denen von Risiken in ähnlicher Größenordnung berichtet wurden. Mit der MAS vergleichbare Studien, die den Effekt der Tabakrauchexposition auch auf die allergische Sensibilisierung untersuchten, liegen nicht vor, da andere Studien Kinder erst im Schulalter einschlossen. Dies könnte zu einer wenig reliablen Erfassung der Exposition vom Befragungszeitpunkt bis zurück zur Geburt und zu einem Recall-Bias in diesen Untersuchungen führen (Braback 1995, Hendersen 1995, Kuehr 1992). Die Eltern in der MAS wurden während des Beobachtungszeitraums mehrmals zu ihrem Rauchverhalten befragt, so dass von einer relativ akuraten Abschätzung der kindlichen Langzeitexposition ausgegangen werden kann. Eine andere Geburtskohorte, die den Effekt bei 2-jährigen Kindern analysierte, unterschied nicht zwischen einer Exposition in der Schwangerschaft und dem aktuellen Untersuchungszeitpunkt (Arshad 1993).

Wie bereits einleitend erwähnt scheint die Exposition gegenüber Allergenen und anderen allergiefördernden Umweltfaktoren bei der Ausbildung einer allergischen Sensibilisierung in den frühen Lebensjahren eine entscheidende Rolle zu spielen. Eine wichtige Fragestellung

in der MAS galt der Klärung des Zusammenhangs zwischen der Innenraumallergenexposition und der spezifischen Sensibilisierung (Wahn 1997a). In früheren Untersuchungen war meist von einem Schwellenwert des Allergenexpositionslevels ausgegangen worden, ab dem Kinder ein erhöhtes Risiko für eine Allergieentwicklung haben (Platts-Mills 1992). In der MAS waren die Allergenexpositionslevel sehr breit gestreut. Dies ermöglichte die Untersuchung einer eventuellen Dosis-Wirkungsbeziehung, obwohl die Prozedur der Staubsammlung in der Studie zur Quantifizierung der Allergenmenge in den einzelnen Haushalten nur teilweise standardisiert werden konnte. Mittlerweile scheint eine Definition von Schwellenwerten, ab der eine signifikante Risikoerhöhung eintritt, nicht mehr sinnvoll, da es schon bei Konzentrationen an Hausstaubmilbenallergen von unter 2000 ng/g Staub zu einer Sensibilisierung und einem erhöhten Sensibilisierungsrisiko kommen kann (Kühr 1994, Lau 1989, Munir 1997). Die in MAS gefundenen Dosis-Wirkungskurven verlaufen allerdings unterschiedlich für Kinder mit und für Kinder ohne ein familiäres Atopierisiko. In Querschnittsstudien wurden Assoziationen von Innenraumallergenexpositionen mit spezifischer Sensibilisierung auch noch bei Kindern im Schulalter berichtet (Peat 1994b, Wickman 1991). In der prospektiven Kohortenstudie MAS zeigte sich jedoch der stärkste Zusammenhang zwischen einer Exposition gegen Innenraumallergene und einer Sensibilisierung gegen diese Allergentypen im Alter von 6 und 18 Lebensmonaten (Lau 2000, Wahn 1997a).

Allergien gegen Latexmaterialien, die auch in vielen medizinischen Hilfsmitteln vorkommen, haben sich bis Ende der neunziger Jahre zu einem ansteigenden und klinisch wichtigen Problem mit sogar lebensbedrohlichen und vereinzelt fatalen Verläufen entwickelt. Besonders gefährdet für eine Latexallergie sind beispielsweise Kinder mit Spina bifida oder urogenitalen Missbildungen aufgrund der häufigen Exposition gegenüber latexhaltigen Materialien (Michael 1996). Zahlreiche Studien machten auf das Problem aufmerksam, so dass heute durch Kenntnis der Risikofaktoren und durch Veränderung und Austausch der Materialien das Risiko und die Komplikationsraten geringer sind. In einer Analyse der Risikofaktoren für eine Latexallergie bei den MAS-Kindern zeigten sich als die wichtigsten Risikofaktoren eine häufige Exposition, insbesondere die Anzahl an operativen Eingriffen, die mit einer hohen Exposition an Latexallergenen einhergehen, und eine atopische Disposition (Niggemann 1998). Alle Latexallergiker waren auch gegen andere Allergene sensibilisiert und wiesen einen erhöhten Gesamt-IgE-Spiegel auf. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Arbeiten überein (Bode 1996, Michael 1996, Moneret-Vautrin 1993, Porri 1997).

Eine derzeit von der WHO ins Leben gerufene Initiative „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)“ macht auf die allergische Rhinitis als wesentliche Erkrankung der Atemwege aufmerksam. Das internationale Expertengremium der WHO hat auch die Definition der allergischen Rhinitis wesentlich verändert. Der Ausdruck „persistierende Rhinitis“ weist auf den Langzeitcharakter der Erkrankung hin. Die Bedeutung der allergischen Rhinitis ergibt sich aus ihrer Häufigkeit und aus den Beeinträchtigungen wie z.B. des Schlafs der Patienten, was eine Verminderung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit der Patienten in Schule und Beruf sowie Folgeerkrankungen nach sich zieht. Vor allem das Risiko der Entstehung eines Asthmas ist bei Patienten mit einer allergischen Erkrankung der Nase deutlich erhöht (Bousquet 2001). Bei bis zu 40% der Heuschnupfen-Patienten findet sich eine bronchiale Hyperreaktivität als Vorstufe des Asthmas. Allergische (und entzündliche) Erkrankungen der Nase und der Nasennebenhöhlen verschlechtern die Prognose und Therapierbarkeit des Asthmas.

Aufgrund der vorhandenen longitudinalen MAS-Daten mit jährlichen Symptom- und sIgE-Bestimmungen konnte eine Analyse zur Häufigkeit, dem Verlauf und den Risikofaktoren der saisonalen allergischen Rhinitis (SAR) durchgeführt werden (Kulig 2000b). Unseres Wissens nach sind dies die ersten kompletten Angaben zur Entwicklung der SAR von Geburt bis zum siebten Lebensjahr. Frühere Arbeiten basierten zumeist auf Querschnittsstudien mit Schulkindern (Aberg 1995, Duhme 1998, Mutius 1998, Remes 1998), oder es wurde der Sensibilisierungsstatus nicht kontinuierlich bestimmt (Poysa 1991, Wright 1994), oder das Studiensample war nicht repräsentativ, da es aus Hochrisikokindern einer Interventionsstudie bestand (Zeiger 1995a). Zudem müssen differierende Definitionen der SAR berücksichtigt werden. In der MAS entsprechen die Fragen zu den Symptomen weitestgehend denen aus den ISAAC-Erhebungen (Strachan 1997a). Eine allergische Erkrankung ist im allgemeinen durch das Vorliegen von Symptomen und einer spezifischen Sensibilisierung definiert. In unserer Definition der SAR mussten daher diese beiden Kriterien erfüllt sein. Jedoch erschwert ein mangelnder Konsens bei der Erfassung und Definition der allergischen Rhinitis die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen (Braun-Fahrlander 1997). Die in dieser Arbeit verwendete eindeutige aber strenge Definition resultierte in einer sehr spezifischen Diagnose der SAR. Sinn dieser Regelung war es, falsch positive Fälle, d.h. nicht eindeutige, unspezifische Symptome und möglicherweise transiente Verläufe, auszuschließen. Da sich diese zweifelhaften Fälle auch in ihren allergologisch-immunologischen Parametern wie dem sIgE signifikant von den eindeutigen SAR-Fällen unterschieden, unterstützen diese Beobachtungen die strengen Kriterien. Allerdings ist zu bedenken, dass diese sehr spezifische Definition zu einer Unterschätzung der wahren SAR-Prävalenz führen könnte – trotz der atopieangereicherten MAS-Kohorte. Zudem könnten die Familien in der MAS durch die Studienteilnahme und der daraus resultierenden stärkeren Wahrnehmung von allergiefördernden Faktoren in größerem

Maße dazu tendieren, potentielle Risikofaktoren zu vermeiden als der Bevölkerungsdurchschnitt. Dies wiederum könnte eher zu einer Unterschätzung als zu einer Überschätzung der wahren Prävalenzen und Inzidenzen der SAR geführt haben. Für eine aussagekräftige Analyse zur Entwicklung und den Risikofaktoren der SAR war jedoch eine spezifische Definition der SAR wichtiger als die Berücksichtigung einer eventuellen Unterschätzung der Häufigkeit des Auftretens.

Tatsächlich lagen die Raten für berichtete Rhinitissymptome deutlich höher als die Raten für eine spezifische Sensibilisierung und eine SAR nach obiger Definition. Besonders hoch war diese Diskrepanz in den ersten beiden Lebensjahren, was darauf schließen lässt, dass Symptome für eine „allergische“ Rhinitis, die von den Eltern über ihre Kleinkinder berichtet werden, eher als unspezifische Rhinitissymptome betrachtet werden müssen.

Im multivariaten Regressionsmodell ergaben sich als wichtigste signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer SAR bis zum siebten Lebensjahr das männliche Geschlecht ($OR = 2,4$), keine weiteren Geschwister ($OR = 2,0$; bedeutet dies weniger frühkindliche Infektionen bzw. geringere Auseinandersetzung des jungen Immunsystems mit Erregern?), eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmitteln im Kleinkindalter ($OR = 3,3$), das Auftreten einer atopischen Dermatitis ($OR = 2,5$) und eine atopische Familienanamnese ($OR = 2,6$ mütterlicherseits und $OR = 3,6$ väterlicherseits). Die stärkste Korrelation fand sich mit Eltern, die an dem gleichen Krankheitsbild litten, also in diesem Falle der allergischen Rhinitis. Neben der simultanen Berücksichtigung aller potentiellen Risikofaktoren hat ein multivariates Regressionsmodell den weiteren Vorteil, dass daraus das Risiko - ausgedrückt als Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer SAR - für bestimmte Risikofaktorkonstellationen geschätzt und berechnet werden kann. So ergibt sich beispielsweise für einen Jungen ohne ältere Geschwister, der während der ersten beiden Lebensjahre eine Nahrungsmittelsensibilisierung aufweist und einen Vater mit allergischer Rhinitis hat, eine Wahrscheinlichkeit von 75% später eine SAR zu entwickeln.

Eine japanische Studie mit Schulkindern berichtete von einer inversen Korrelation von Hauttestreaktivität, Gesamt IgE-Spiegeln und atopischen Erkrankungen mit einer Tuberkuloseimpfung mittels BCG-Bakterienstämmen (Shirakawa 1997). Diese Beobachtung setzte eine heftige und kontroverse Diskussion über den Einfluss von Infektionen mit Mykobakterien und anderen Erregern auf die Entstehung allergischer Erkrankungen in Gang. Frühere Untersuchungen hatten vermuten lassen, dass eine BCG-Impfung das Zytokinmilieu in Richtung auf eine vorzugsweise Selektion der TH1-Zytokine verschiebt und zu einem verminderten Risiko für TH2-abhängige atopische Erkrankungen führen kann (siehe Abschnitt „Allergien

und Umwelteinflüsse“ in der Einleitung). Die Ergebnisse daraufhin durchgeführter Querschnittsstudien sind widersprüchlich. Manche unterstützen diese These (Hertzen 1999, Mutius 2000), andere hingegen sprechen dagegen (Alm 1997, Omenaas 2000, Strannegard 1998). Innerhalb der MAS wurde deshalb der Frage nachgegangen, ob eine BCG-Impfung in früher Kindheit einen Einfluss auf die Entwicklung von Gesamt-IgE-Spiegeln, spezifischer Sensibilisierung und atopischer Erkrankungen hat (Grüber 2001). Unsere Ergebnisse konnten die Hypothese eines nach BCG-Impfung verringerten Risikos für allergische Sensibilisierungen und Erkrankungen nicht untermauern. Unter den BCG-geimpften Kindern entwickelten 18% eine allergische Erkrankung innerhalb der ersten sieben Lebensjahre gegenüber 19% bei den BCG-ungeimpften Kindern. Es zeigten sich lediglich einige Tendenzen in Richtung einer solchen Risikoverringung in früher Kindheit, die in den meisten Fällen jedoch statistisch nicht signifikant waren. Da die Gruppen der BCG-geimpften und nicht-geimpften Kinder sich in keinen der untersuchten relevanten Charakteristiken und Einflussvariablen signifikant unterschieden, ist nicht von einem Bias auszugehen, der diese Resultate verzerrt haben könnte. Zu den kontroversen Ergebnissen aus der japanischen Studie einerseits und den europäischen Studien andererseits können folgende Faktoren beigetragen haben. Erstens differierten die verwendeten Vakzine hinsichtlich der BCG-Stämme und der Dosierung. Zweitens kann nicht ausgeschlossen werden, dass die genetischen und umweltbedingten Unterschiede zwischen japanischen und europäischen Kindern zu unterschiedlichen Reaktionen auf die BCG-Impfung führten. Als dritter Punkt muss bedacht werden, dass eine auf Kosten der TH1-Typ-Zytokine in Richtung TH2-Typ verschobene Immunitätslage ein Merkmal atopischer Individuen ist. Hingegen ist eine Tuberkulintestreaktion bei mit Mycobakterien infizierten Kindern eine TH1-abhängige Reaktion. Deshalb könnten die beobachteten verminderten Hautreaktionen auf das Tuberkulin bei den japanischen Kindern gerade nicht als Ausdruck einer atopiefreien Immunitätslage aufgrund der BCG-Infektion angesehen werden sondern vielmehr nur als ein Marker für eine bestehende atopische Immunitätslage. Hinweise auf eine verringerte Reaktion auf Bakterienantigene bei atopischen Kindern finden sich in zwei weiteren Studien (Kröger 2000, Nilsson 1998).

Im Zusammenhang mit der Diskussion um den Einfluss frühkindlicher Infektionen auf das Allergierisiko ist zum Teil auch die Untersuchung von IgE-vermittelten Reaktionen auf Tetanus- und Diphtherieimpfungen zu sehen (Dannemann 1996). Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Diphtherie- und Tetanustoxoide wurden gelegentlich bei atopischen und nicht-atopischen Kindern beobachtet, die meist lokal waren und nur in seltenen Fällen sich in systemischen Reaktionen äußerten (Jacobs 1982, Relyveld 1979, Scheifele 1991). In Querschnittsstudien wurden bei atopischen Erwachsenen und 4 bis 17-jährigen Kindern höhere sIgE-

Werte gegen Diphtherie- und Tetanusallergene gemessen als bei entsprechenden nicht-atopischen Probanden (Nagel 1977, Nagel 1979). Vor diesem Hintergrund wurden Einflussfaktoren auf die Bildung von spezifischem IgE im Kleinkindalter nach Diphtherie- und Tetanusimpfungen untersucht, um mögliche unterschiedliche Reaktionsweisen und eventuelle Risiken zu erkennen. Es zeigte sich, dass rund 50% der Kleinkinder in den ersten zwei Lebensjahren spezifische IgE Antikörper nach Diphtherie- und Tetanusimpfungen bilden und das sowohl bei atopischen als auch bei nicht-atopischen Kindern. Allerdings waren die toxoid-spezifischen IgE-Spiegel bei den Kindern mit immunologischen Markern für eine Atopie wie der allergischen Sensibilisierung oder erhöhten Gesamt-IgE-Werten signifikant höher als bei den nicht-atopischen Kindern. Unklar ist jedoch weiterhin, welche Stoffe diese Immunantwort triggern, das Toxoid oder adjuvante Inhaltsstoffe (Granström 1994, Scheifele 1991). Ebenso wurde in Studien über die Impfung gegen Pertussis als stimulierender Faktor für eine IgE-vermittelte Immunantwort berichtet (Haus 1988, Odelram 1994). Inwieweit Impfungen mit ihren immunisierenden und adjuvanten Inhaltsstoffen die Bildung spezifischer Antikörper gegen Allergene induzieren und die Entwicklung und den Verlauf allergischer Erkrankungen beeinflussen können, ist weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen.

4.3 Prädiktion allergischer Erkrankungen

4.3.1 Methodische Probleme bei der Prädiktion von Krankheiten

Vor der Erörterung der Arbeiten zur Allergieprädiktion sei noch auf einen grundlegenden Unterschied zwischen dem Begriff Risikofaktor und Prädiktor hingewiesen. Im ersteren Falle wird implizit ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Risikofaktors und der Entwicklung beziehungsweise dem Auftreten der Krankheit angenommen. Das Vorliegen des Faktors erhöht das Risiko und somit die Wahrscheinlichkeit für die Krankheitsentstehung, da diesem ein Beitrag zur Krankheitsentwicklung zugeschrieben wird. Auf einen kausalen Zusammenhang hinweisende Kriterien in der epidemiologischen Forschung sind beispielsweise die statistische Signifikanz, das Ausmass der Korrelation zwischen Faktor und Erkrankung und eine Dosis-Wirkungsbeziehung (Hill 1965). Im Falle der Prädiktion muss zwischen dem prädiktiven Faktor und der Erkrankung nicht zwangsläufig ein kausaler Zusammenhang vorliegen, sondern das Ziel der Prädiktion besteht darin, möglichst präzise eine Gefährdung oder das Auftreten einer Erkrankung vorherzusagen. Hierbei ist die Frage der Kausalität zweitrangig, so lange ein prädiktiver Faktor die Genauigkeit der Prognose ver-

bessert. Als Beispiel sei der Sozialstatus genannt. Der Sozialstatus selbst ist nicht der ursächliche Risikofaktor, sondern ein möglicher Indikator für differierende hygienische oder diätetische Bedingungen, die die Krankheitsentstehung kausal beeinflussen können, wie dies auch am Beispiel der Allergien diskutiert wird. Ein prädiktives Modell kann deshalb sowohl signifikante Risikofaktoren als auch andere, in einem Risikofaktorenmodell nicht relevante Faktoren enthalten, die alle geeignet sein können, als Prädiktoren die Genauigkeit der Krankheitsvorhersage zu verbessern.

Angeichts der Häufigkeit von Allergien und deren krankheitsbedingter individueller und gesundheitsökonomischer Belastung ist eine möglichst frühzeitige Prädiktion allergischer Erkrankungen äußerst wünschenswert, um primäre und sekundäre Präventionsmaßnahmen veranlassen zu können. Prädiktoren, die den Anforderungen von bevölkerungsweiten Screening- und Prädiktionszwecken genügen, müssen leicht und kostengünstig zu erheben sein, gleichzeitig aber auch eine ausreichend hohe Präzision der Prognose aufweisen. Dies bedeutet, dass Personen mit einem hohen Erkrankungsrisiko einfach und sicher identifiziert werden und nicht-gefährdete Personen durch den Test nicht unnötig beunruhigt und fälschlicherweise mit kostenintensiven und oftmals unangenehmen Präventionsmaßnahmen belastet werden. Da ein einzelner Screeningtest meist keine ausreichende prädiktive bzw. diagnostische Sicherheit liefert, sind oftmals Folgetests und mehr oder weniger aufwendige Folgeuntersuchungen erforderlich, um eine ausreichend fundierte Aussage zu ermöglichen. Gütekriterien für die Qualität eines diagnostischen bzw. prädiktiven Tests sind Sensitivität, Spezifität und der positive bzw. negative prädiktive Wert (PPW und NPW) eines Tests. Die Sensitivität sagt aus, wie empfindlich ein Test ist, d.h. wie hoch der Anteil an den Erkrankten ist, die er überhaupt als erkrankt anzeigen kann. Die beiden letzteren Gütekriterien, der PPW und der NPW, sind die für den klinisch tätigen Arzt relevanten Testparameter für die Prädiktion des Erkrankungsrisikos. Während Sensitivität und Spezifität für den jeweiligen Test feste Größen sind, hängen die prädiktiven Werte von der Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Population ab. Die daraus resultierende Variabilität dieser für die Klinik relevanten Gütekriterien erschwert leider zusätzlich die Beurteilung und Vergleichbarkeit von Screening- bzw. diagnostischen Tests. Weist beispielsweise ein Test einen relativ hohen PPW von 70% auf, d.h. 70% der positiv getesteten Probanden werden später auch erkranken, so gilt dies nur für vergleichbare Populationen. Wurden die prädiktiven Werte dieses Tests bei einer Gruppe von Hochrisiko-Probanden ermittelt, in der die Erkrankungshäufigkeit demnach auch hoch sein wird, kann bei einer bevölkerungsrepräsentativen Gruppe mit weitaus niedrigerem Erkrankungsrisiko, beispielsweise 10%, der positiv prädiktive Wert des Tests sehr viel schlechter ausfallen. In diesem Beispiel kann bei konstanter Sensitivität und Spezifität von

50% bzw. 80% der PPW leicht auf Werte unter 30% fallen. Diese von der jeweiligen Prävalenz in der Untersuchungspopulation abhängigen Werte des PPW und des NPW lassen sich bei bekannter Prävalenz leicht anhand der Gütekriterien Sensitivität und Spezifität berechnen.

Einige longitudinale Studien haben die Frage der Prädiktion bereits bei Geburt untersucht (Kjellmann 1993, Lilja 1991, Odelram 1995, Zeiger 1995a). In manchen Studien waren die Fallzahlen klein und der Follow-up-Zeitraum nur kurz oder unvollständig in der Kohorte. Bisher wurde kein reliabler neonataler Prädiktor für eine Allergieprävention gefunden (Bousquet 1995). Auch der vor Beginn der MAS favorisierte Prädiktor, erhöhtes Nabelschnurblut, nach dem neben der atopischen Familienanamnese auch die Risikokinder für MAS ausgewählt wurden, hat die in ihn gesetzten Erwartungen nicht erfüllt. Mehrere Untersuchungen unter anderem auch aus der MAS haben dies bestätigt (Bergmann 1997a, Hide 1991, Kjellmann 1993, Lilja 1991, Ruiz 1991a). Der beste bei Geburt zur Zeit vorhandene Prädiktor ist die Familienanamnese. Diese ist jedoch unbefriedigend, denn sie ist weder ein sehr sensibler noch ein sehr spezifischer Screening-Parameter. Infolge der niedrigen prädiktiven Wertigkeit von bisher identifizierten perinatalen (Risiko-)Faktoren, erscheint das Ziel einer Primärprävention im Säuglingsalter zur Zeit nicht erreichbar.

Die Zukunft der individuellen Prophylaxe allergischer Erkrankungen wird möglicherweise der Sekundärprävention vorbehalten sein, die das dynamische Fortschreiten des einmal in Gang gesetzten Entzündungsprozesses aufhalten und unterdrücken soll. Forschungsbedarf besteht bei der bisher verfügbaren Sekundärprävention, bei der gezielte Maßnahmen erst begonnen werden, sobald etwa eine Sensibilisierung oder frühe Krankheitszeichen nachweisbar sind. Zuvor muss jedoch die Frage gestellt werden, ob eine Prädiktion im Kleinkindesalter bereits möglich ist und wie zuverlässig solche Prognosen sind? Zu diesen Fragen haben die vorliegenden Untersuchungen im Rahmen der MAS beigetragen, um Faktoren herauszuarbeiten, die sich als Prädiktoren und potentielle präventive Faktoren anbieten und in Interventionsstudien überprüft werden können (Bergmann 1990). In der Epidemiologie ist dies auch einer der Schritte zur Abschätzung der Kausalität von gefundenen Assoziationen. Da durch epidemiologische Studien im Gegensatz zum experimentellen Design der Randomisierten Kontrollierten Studien kein direkter Kausalzusammenhang bewiesen werden kann, stellt die Überprüfung der gefundenen Assoziationen in sich anschließenden Interventions- bzw. Präventionsstudien neben anderen Kriterien ein wichtiges Element für die Akzeptanz eines kausalen Zusammenhangs zwischen Einfluss- und Zielgröße dar. Neben dem primären Ziel solcher Untersuchungen, der Bestimmung von reliablen Prädiktoren zur verbesserten Prognoseabschätzung zukünftiger Krankheitsentwicklungen, dienen diese Analysen einem weiteren Zweck. Für geplante Interventionstudien werden aus solchen Analysen pas-

sende und vergleichbare Risikogruppen identifiziert, um diese in spätere Studien zur Evaluation präventiver Maßnahmen einschließen zu können.

Ausgehend von der Frage, inwieweit eine frühzeitige Allergieprädiktion möglich ist, muss hierbei berücksichtigt werden, welche potentiellen Prädiktoren im frühen Lebensalter überhaupt erfassbar sind. Umweltfaktoren können ab dem Säuglingsalter erfasst werden, für die Passivrauchexposition trifft dies beispielsweise schon für die Zeit der Schwangerschaft zu. Der Nachweis des sIgE, insbesondere die früh auftretende spezifische Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel, oder frühzeitige allergische Manifestationen bieten sich im Kleinkindalter an. Bekannte Risikofaktoren für eine Atopieentwicklung eignen sich jedoch nur bedingt zum Zweck einer Vorhersage, da die prädiktiven Gütekriterien oft unzureichend sind.

4.3.2 Evaluation von Prädiktorkandidaten in der Multizentrischen Allergiestudie

Vor dem oben erläuterten Hintergrund lag der Schwerpunkt der Analysen auf der Evaluation der prädiktiven Wertigkeit der beiden Prädiktorkandidaten „frühe allergische Sensibilisierungen“ und „frühe Manifestation von allergischen Krankheitssymptomen“. Nahrungsmittelallergene sind im allgemeinen diejenigen Stoffe, gegen die Kleinkinder zuerst eine allergische Sensibilisierung entwickeln (Bock 1994, Host 1995, Kjellman 1988). Diese Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene verläuft in vielen Fällen transient und asymptomatisch (Hattevig 1987, van Asperen 1989). In zwei kleineren Kohorten wurde aber auch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von sIgE gegen Nahrungsmittel in früher Kindheit und der späteren Entwicklung von Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene und von allergischen Erkrankungen gefunden (Hattevig 1984, Sigurs 1994, Zeiger 1992). Aus diesen Beobachtungen ergab sich die Frage, was Kinder voneinander unterscheidet, die trotz Ausbildung einer Nahrungsmittelsensibilisierung später im Leben keine weiteren allergischen Sensibilisierungen bzw. Symptome entwickeln, während bei anderen Kindern solche allergischen Reaktionen auftreten. In einer ersten Untersuchung aus der MAS zeigte sich, dass insbesondere ein Nachweis einer Sensibilisierung gegen Hühnereiweiß und ein hoher Titer von sIgE gegen Hühnerei gute Prädiktoren für eine spätere Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene sind (Nickel 1997). Angesichts der in früher Kindheit geringen Exposition gegenüber Hühnereiweiß ist es bemerkenswert, dass die Sensibilisierungsfrequenz und Allergenpotenz so hoch ist. Im Anschluss daran wurde untersucht, ob sich neben der Höhe auch die Dauer des Auftretens von Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel für eine Prädiktion eignet (Kulig 1998a). Da diese Studie auf den Zeitraum von fünf Jahren ausgedehnt wurde, ließ sich die Prädiktion für eine Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene auch auf die Prädiktion allergischer Erkrankungen ausdehnen. Hierbei zeigte sich deutlich, dass das Risiko für das spä-

tere Auftreten einer Allergie merklich anstieg, je länger die frühe Nahrungsmittelsensibilisierung anhielt und insbesondere wenn sie nicht transient verlief. Anhand dieser Ergebnisse konnte die prädiktive Diskrimination zwischen unterschiedlichen (Risiko-)Gruppen mit Werten für den PPW zwischen 67% und 78% sehr verbessert werden. Allerdings ist die Sensitivität dieser Tests mit <50% unbefriedigend niedrig. Dies bedeutet, dass nur bis etwa die Hälfte der Kinder, bei denen später Symptome auftreten werden, durch diese Tests erkannt werden können, während die restlichen Risikokinder nicht erfasst werden. Diesen Nachteil einer geringen Sensitivität haben alle bisher in anderen Studien in den letzten 20 Jahren untersuchten Prädiktorkandidaten, wobei diese Güteparameter allerdings selten angegeben werden (Bergmann 1997a, Bousquet 1995, Kjellmann 1994). Die Spezifität und der NPW hingegen sind mit Werten von über 90% sehr hoch: Fällt bei einem Kind der Test negativ aus, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit später im Leben auch keine Allergie zu erwarten. Der NPW für ein Nichtauftreten einer späteren Atemwegsallergie dürfte bei einer Anwendung in der Allgemeinbevölkerung noch höher liegen, falls die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung geringer als in der risikoangereicherten MAS-Kohorte ist. Diese guten Werte gehen mit einem niedrigen Quotienten aus falsch positiven und richtig positiven Testresultaten einher (z.B. <1 für Rhinitis und für Asthma bei positiver Familienanamnese und nicht-transienter Nahrungsmittelsensibilisierung). Er spiegelt das Verhältnis von inkorrekten und korrekten Krankheitsvorhersagen wider und gibt einen Hinweis auf die Effektivität prädiktiver Tests und nachfolgender präventiver Maßnahmen: Der Anteil der Kinder ist relativ gering, die unnötigerweise (d.h. falsch positiver Test) präventiven Interventionen unterzogen werden. Trotzdem kommt unter Kostengesichtspunkten und wegen der Belastung infolge der Blutabnahme für die kleinen Kinder ein solches Vorgehen als allgemeine Screeningmaßnahme kaum in Frage. Deshalb sollte der Personenkreis eingegrenzt werden, für den eine solche Screeningmethode in Betracht zu ziehen ist, und es sollte abgeklärt werden, für wen ein solcher (Labor-)Test überhaupt eine zusätzliche Information und damit eine Verbesserung der Prädiktion bringt. Leider wird dies in Studien zu selten untersucht und berichtet. Im klinischen Alltag verläuft eine Diagnosefindung bzw. Prädiktion in Stufen. Im allgemeinen werden zuerst anamnestische Angaben und körperliche Untersuchungsbefunde erhoben, bevor weitere Laborbestimmungen und apparative Diagnostik veranlaßt wird. Da diese ersten Informationen aus Anamnese und Befund bereits vorliegen, gehen sie auch in die Entscheidung für weitere Tests mit ein. Demnach kann eine aussagekräftige Abschätzung des Atopierisikos erst durch die Kombination solcher Faktoren erfolgen, was zudem auch eine Unterscheidung in Hoch- und Niedrigrisikokinder erlaubt. Durch multivariate statistische Analysen kann die prädiktive Wertigkeit einzelner Faktoren gegeneinander abgegrenzt und das Atopierisiko bei unterschiedlichem Auftreten einzelner Prädiktoren berechnet werden. Dies ermöglicht es, die Wahrscheinlichkeiten für die Entwicklung einer Atopie bei bestimmten Gruppen von Kindern

unter Einbeziehung aller zur Verfügung stehenden Informationen abzuschätzen, es erlaubt aber keine "sichere" Prädiktion hinsichtlich des Auftretens einer Erkrankung für das einzelne Individuum.

In den beiden zuvor beschriebenen Arbeiten wurden mehrere Prädiktoren kombiniert und die Veränderung der prädiktiven Parameter durch Hinzunahme einzelner Prädiktorkandidaten analysiert. In einer weiteren Studie zur Prädiktion von Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene wurde gezielt das Vorgehen im klinischen Alltag mit initialer Anamnese- und Befunderhebung nachgebildet und der Informationszuwachs durch den Einsatz eines Screeningtests für Nahrungsmittelsensibilisierungen untersucht (Kulig 1998b). In vielen anderen Studien zur Prädiktion allergischer Erkrankungen werden diese relativ einfach und kostengünstig zu erfassenden Anamnese- und Befunddaten nicht adäquat berücksichtigt oder die zugrunde liegende Studienpopulation lässt nur eine eingeschränkte Aussage zu. Solche Studien wurden oft nur in bestimmten Risikokohorten durchgeführt, wie zum Beispiel bei Kindern mit atopischen Familienangehörigen oder bei Kindern, die bereits bestimmte Sensibilisierungsmuster aufwiesen (Lilja 1996, Odelram 1995, Zeiger 1995a). Eine Bewertung der prädiktiven Güte der getesteten Prädiktorkandidaten für eine bevölkerungsbezogene Anwendung ist damit nicht möglich. Zusätzlich wurde in unserer Arbeit die prädiktive Wertigkeit des Screeningtests mit den aufwendigeren und kostenintensiveren Sensibilisierungsbestimmungen gegen einzelne Nahrungsmittelallergene verglichen. Anhand dieser Untersuchung wird auch nochmals der Vorteil einer prospektiven Longitudinalstudie deutlich. Obwohl dieser Screeningtest erst einige Jahre nach Planung und Start der MAS in den Handel kam, war durch die vorhandene Serumdatenbank eine Nachtestung der eingelagerten Seren möglich. Allerdings konnte aus Kosten- und logistischen Gründen nicht die ganze Kohorte nachuntersucht werden. Diese Flexibilität, auf neue Forschungsfragen reagieren zu können, besteht bei retrospektiv durchgeführten Studien in den sehr seltenen Fällen, in denen die interessierende Variable bereits zuvor zusammen mit den übrigen Daten erhoben wurde.

Trotz der guten prädiktiven Eigenschaften der Prädiktoren „hohes sIgE gegen Hühnerei“ oder „dauerhafter Nachweis von sIgE gegen Nahrungsmittel im Kleinkindalter“ bedeutet die Verwendung dieser Parameter, dass eine Prädiktion erst nach einer gewissen Zeitspanne nach Geburt bzw. nach wiederholter Bestimmung der sIgE-Antikörper beim Kind möglich ist. Für eine effektive Prädiktion wäre die möglichst frühzeitige Veranlassung von Präventionsmaßnahmen das Ziel. Wird jedoch vor dem ersten oder zweiten Geburtstag des Kindes auf sIgE gegen Nahrungsmittel getestet, kann die Sensitivität für diesen Test – wie oben beschrieben – stark absinken. Dieses Dilemma zwischen niedriger Sensitivität des Tests und frühest möglichem Startzeitpunkt einer Präventionsmaßnahme einerseits und höherer Sensi-

tivität aber eventuell zu spät erfolgender Präventionsmaßnahmen andererseits bleibt ungelöst.

Bisher stehen weder molekulargenetische Prädiktoren zur Verfügung, noch ist ein effektives Neugeborenen-Screening möglich. Solange es keine geeigneteren Vorhersageparameter gibt, wird die atopische Familienanamnese verwendet, die zugleich ein wichtiger und eindeutiger Risikofaktor für Allergien ist. Zur Zeit sind die anamnestischen Befunde, insbesondere in Kombination mit anderen Vorhersagefaktoren, immer noch eine der besten vorhandenen Prädiktoren. Jedoch ist auch die prädiktive Güte der Familienanamnese unbefriedigend, denn sie ist weder ein sehr sensitiver noch ein sehr spezifischer Screening-Parameter. Unter Risikokindern werden solche Kinder verstanden, bei denen mindestens ein Elternteil ein erwiesener Atopiker ist. Mittlerweile ist bekannt, dass heutzutage rund 23% der Säuglinge Eltern haben, von denen entweder Vater oder Mutter Atopiker sind. 5% der Neugeborenen haben sogar eine biparentale Atopieanamnese. Sind sowohl Mutter als auch Vater mit einer Allergie belastet, ist das Risiko für das Kind, eine atopische Erkrankung zu entwickeln um 40% erhöht. Das höchste Risiko haben jedoch die Kinder, deren Eltern oder Geschwister unter einer atopischen Dermatitis leiden bzw. gelitten haben. Das Risiko ist bei diesen Kindern um das 2-3fache erhöht im Vergleich zu denjenigen Kindern, deren Eltern zwar eine Allergie aber keine atopische Dermatitis haben (Ring 1996).

Bisher gibt es erst wenige Erkenntnisse aus interventiven epidemiologischen Studien zum Effekt präventiver Maßnahmen. In der „Isle of Wight Study“, ebenfalls eine Geburtskohortenstudie, wurden Möglichkeiten zur Prävention oder der Hinauszögerung einer Sensibilisierung gegen Milbenallergene bei Atopierisikokindern untersucht, die eine signifikante Reduktion einer Milbensensibilisierung in der Interventionsgruppe erbracht haben (Arshad 1992, Hide 1994). Die Frage, ob eine hydrolysierte „hypoallergene Säuglingsnahrung“ das Atopierisiko im frühen Kindesalter genauso reduzieren kann, wird derzeit in einer größeren kontrollierten Studie untersucht (Berg 1997). Erste Ergebnisse wurden auf dem Europäischen Allergologenkongress im Mai 2001 vorgestellt. Tendenziell reduzierten die Hydrolysate die Inzidenz einer atopischen Dermatitis beim Kind um bis zu 50%. Diese Zwischenergebnisse erlauben jedoch noch keine Änderung der bisherigen Praxis. In der ETAC Studie (Early Treatment of the Atopic Child) konnte bei Hochrisikokindern mit Vorliegen einer bereits manifesten atopischen Dermatitis und früher Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene nachgewiesen werden, dass durch prophylaktische Gabe eines Antihistaminikums die Inzidenz eines Asthma bronchiale auf etwa die Hälfte reduziert werden kann (ETAC 1998). Die Prophylaxe und Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten Krankheiten der Atemwege konnte in zahlreichen Untersuchungen belegt werden, wie beispielsweise in der PAT Studie (Valovirta 1997).

Nur ein Teil der gefährdeten Kinder kann allerdings erkannt werden, und bei den vermeintlich gefährdeten sollten die Präventionsmaßnahmen weder zu eingreifend noch zu kostenaufwendig sein. Bei Kindern mit hohem Risiko können dagegen aufwendigere Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Die meisten verbreiteten Allergene kann man nicht allgemein beseitigen, z.B. generell Katzen verbieten oder Birken fällen. Anlässlich einer Arbeitstagung von Allergologen wurden 1995 die sogenannten „Frankfurter Thesen“ zur Prävention von Allergien bei Kindern und Jugendlichen erarbeitet (Ring 1996). Es werden Maßnahmen empfohlen, die leicht durchzuführen sind, allen nützen und das gesamte Krankheitsniveau senken könnten, z.B. ausschließliches Stillen in den ersten vier Monaten, Einführung von Beikost nicht vor dem abgeschlossenen vierten Lebensmonat oder Vermeidung von Tabakrauch in der Umgebung eines Kindes. Wie die MAS gezeigt hat, nimmt das Risiko einer frühen Sensibilisierung gegen Innenraumallergene mit steigender Allergenexposition zu. Eine Vermeidung bzw. Verringerung von Innenraumallergenexpositionen bei gefährdeten Kindern wie durch milbenabdichtende Matrazenüberzüge kann dieses Risiko reduzieren. Eine Verhältnisprävention, wie der Verringerung von Schadstoffen in der Luft, ist politischen Initiativen vorbehalten.

4.4 Epidemiologisch-methodische Aspekte

4.4.1 Auswahl des Studienkollektivs und dessen Bevölkerungsrepräsentativität

Die Ausgangsgrundgesamtheit, aus der die Studienkohorte gebildet wurde, waren alle 7609 Neugeborenen des Jahres 1990 aus den sechs ausgewählten Kliniken in den Studienzentren. Nach Ausschluss von 26% der 7609 Familien aufgrund unzureichender deutscher Sprachkenntnisse, dem Auftreten schwerwiegender Geburtskomplikationen und fehlender Bereitschaft zur Studienteilnahme konnte bei 5051 Neugeborenen ein Atopie-Screening durchgeführt werden. Dies entspricht einem Anteil von 67% an dem ursprünglichen gesamten Geburtsjahrgang. Die Anreicherung der Studienkohorte mit Kindern, die ein erhöhtes Atopierisiko (erhöhtes IgE im Nabelschnurblut und/oder doppelt positive Familienanamnese) hatten, sollte eine ausreichende Zahl von Kindern mit späterer Entwicklung einer allergischen Krankheitsmanifestation sicherstellen, um valide Aussagen zu den Studienzielen machen zu können. Aus der verbleibenden „Kontrollkohorte“ wurde eine Zufallsstichprobe gezogen, mit dem Ziel, rund doppelt so viele Kinder ohne erhöhtes Atopierisiko einzuschließen, um auch Aussagen hinsichtlich der Allgemeinbevölkerung treffen zu können.

Die Repräsentativität des Studienkollektivs spielt eine wichtige Rolle für die Generalisierbarkeit und Aussagekraft der Studienergebnisse. Sollen diese auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden können, müssen die Probanden auch eine (weitgehend) repräsentative Stichprobe der Bevölkerung darstellen. Diese MAS-Kohorte stellt demnach eine bestimmte Selektion aus der ursprünglichen Grundgesamtheit dar. Inwieweit hier unkontrollierte und einseitige Selektionen zu einem Bias geführt haben könnten, lässt sich nur bedingt abschätzen. Einen Ausschluss aufgrund von Sprachschwierigkeiten und anderen Komplikationen gibt es in jeder Studie. Sicherlich wäre keine Studie mit einem erhöhten Anteil von Kindern mit Geburtskomplikationen sinnvoll, wenn bevölkerungsweite Aussagen getroffen werden sollen. Der Ausschluss erfolgte auch unter der Annahme, dass solche Fälle in den Studienzentren überrepräsentiert waren, da die sechs Kliniken Häuser der Maximalversorgung sind. Ein potentieller Bias durch Verweigerung der Teilnahme an der Studie muss dagegen generell in allen Studien bedacht werden. Ob dies zu einer Abweichung vom Bevölkerungsquerschnitt geführt hat, kann anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig beantwortet werden. Bei einem Vergleich der verfügbaren Daten aus der ursprünglichen Grundgesamtheit mit Angaben zur deutschen Allgemeinbevölkerung zeigte sich, dass der Grad der elterlichen Schulbildung in dieser Ausgangsgrundgesamtheit höher war als im Bevölkerungsquerschnitt. Während in 48% der Ursprungsfamilien mindestens ein Elternteil Abitur hatte, waren es in der Allgemeinbevölkerung nur 36% (Statistisches Bundesamt 1990). Obwohl alle Familien des Geburtenjahrgangs befragt und zur Teilnahme an der Studie aufgefordert wurden, könnte dieser höhere Bildungsgrad auf folgende zwei Erklärungen zurückzuführen sein. Zum einen hatten sich mehr Frauen aus höheren Bildungsschichten zur Entbindung in diesen Krankenhäusern der Maximalversorgung entschieden. Ähnliche Unterschiede in der Inanspruchnahme von Versorgungswegen und Gesundheitsdienstleistungen sind auch bei anderen Erkrankungen bekannt. Zum anderen könnten sich Eltern mit höherem Bildungsgrad eher zur Studienteilnahme entschlossen haben.

Welche Auswirkungen könnte eine solche Selektion haben? Infolge der Zugehörigkeit zu höheren sozialen Schichten kann angenommen werden, dass einerseits in diesen Familien, andererseits aber auch in den übrigen Familien infolge der Teilnahme an der Studie selbst, die Wahrnehmung für und das Wissen um Allergien und mögliche Einflussfaktoren höher ist als in der übrigen Bevölkerung. Dies könnte zur Folge haben, dass in der MAS Familien überrepräsentiert waren, die in größerem Maße dazu tendierten, potentielle Risikofaktoren zu vermeiden als der Bevölkerungsdurchschnitt. Dies wiederum könnte eher zu einer Unterschätzung als zu einer Überschätzung der wahren Prävalenzen und Inzidenzen von allergischen Sensibilisierungen und Erkrankungen für die deutsche Allgemeinbevölkerung führen. Somit sind die berichteten Raten eher als untere Grenze denn als eine Überschätzung der Allergieraten in Deutschland anzusehen.

Zwei weitere potentielle Quellen für einen Selektionsbias müssen noch beachtet werden. Erstens ist die Anreicherung in der Studie mit Kindern für ein erhöhtes Allergierisiko anzuführen. Zweitens könnte eine Selektion bzw. ein Verlust von denjenigen Probanden im Verlaufe der Studie resultieren, die an bestimmten Untersuchungen nicht teilnehmen oder vollständig aus der Studie ausscheiden („loss to follow-up“). Hinsichtlich des ersten Punktes der Risikoanreicherung in der Kohorte können die Kinder nur zum Teil als repräsentativ angesehen werden, da nur etwa zwei Drittel der Neugeborenen per Zufall ausgewählt wurden. Für diese Selektion anhand der zwei verwendeten Atopiemarker im anfänglichen Atopie-Screening kann jedoch mittels bestimmter Standardisierungsverfahren kontrolliert werden (Heinemann 1994). Diese nachträgliche Gewichtung entsprechend der Verteilung der Atopiemarker in der weitgehend repräsentativen Ursprungsgesamtheit ermöglicht es, die Ergebnisse aus der MAS-Kohorte auf die Ausgangsstichprobe hoch zu rechnen. Bezüglich Geschlecht, Geburtsgewicht des Kindes, Alter und Gestationsalter der Mutter, Anzahl der Geschwister und elterlichem Rauchverhalten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Ursprungssample und der MAS-Kohorte. Für weitere Faktoren, die die Entwicklung einer allergischen Erkrankung beeinflussen könnten, wie das mütterliche Stillverhalten oder die Haustierhaltung, liegen für das Ausgangssample keine Daten zum Vergleich vor.

Der zweite potentielle Selektionsbias, nämlich der loss to follow-up, scheint für eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse keine wesentliche Rolle zu spielen. Insgesamt waren die Teilnahmeraten in der MAS ausgesprochen hoch. Im dritten Jahr waren noch 80% der Familien dabei und im siebten Jahr immerhin noch hohe 72%. Die Teilnahmeraten an den Blutabnahmen, die zur Bestimmung der allergischen Sensibilisierung benötigt wurden, liegen niedriger, da das Stechen mit der Nadel den Kindern Angst und Schmerzen verursacht hat. Von den Kindern, die an den Befragungen und Untersuchungen teilgenommen hatten, ließen im dritten Jahr 60% und im siebten Jahr 73% Blutabnahmen für Labormessungen zu. Wurde in den Arbeiten zum natürlichen Krankheitsverlauf, den Risikofaktoren und zur Prädiktion als wichtige Variablen Laborparameter eingeschlossen, erfolgte zuvor eine sogenannte „missing-data“ Analyse. Hierzu wurde die gesamte MAS-Kohorte mit der Untergruppe derjenigen Kinder verglichen, für die Laboruntersuchungen vorlagen. Außer in einzelnen wenigen Variablen gab es keine relevanten Unterschiede zwischen der Gruppe, die sich zu einer Blutabnahme bereit erklärt hatte, und der gesamten MAS-Kohorte. Dies lässt vermuten, dass der loss to follow-up aufgrund der geringeren Beteiligung an den Blutabnahmen keinen Selektionbias bedingt hat. Insgesamt ist anzunehmen, dass die beobachteten Raten recht valide Schätzungen für die deutsche Allgemeinbevölkerung darstellen, auch wenn ein Selektionsbias nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

4.4.2 Recall Bias

Das Vorliegen einer atopischen Familienanamnese hat sich unstrittig als ein signifikanter Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer allergischen Erkrankung erwiesen (Bergmann 1990, Bousquet 1995, Croner 1990, Kulig 1999a, Kulig 2000b, Odelram 1995, Wahn 1997a). Viele Arbeiten untersuchten die familiäre Assoziation der Atopie (Abdulrazzaq 1994, Aberg 1993, Diepgen 1996). In Studien zu Allergien wird deshalb meist auch die Familienanamnese erhoben. Dies geschieht ganz überwiegend durch Befragungen von Familienmitgliedern. Eine objektivere Erhebung ist viel aufwendiger und oftmals nicht möglich, da Allergien beispielsweise über bestimmte Zeit asymptomatisch verlaufen oder im späteren Leben ganz verschwinden können. Im allgemeinen ist deshalb in epidemiologischen Studien, in denen Daten in viel größerem Ausmaß als in klinischen Studien per Befragung erhoben werden, die Reliabilität und Validität solcher Angaben ein sehr wichtiger Qualitätsaspekt. Mehrere Untersuchungen, gerade auch im Zusammenhang mit der Erfassung der Familienanamnese, haben auf die Problematik von Reliabilität und Validität von Fragebogen- oder Interviewdaten hingewiesen (Harlow 1989, Khoury 1995, Linet 1989, Phillips 1991). In zwei Arbeiten wurde die Genauigkeit der Erinnerung von Probanden an ihre eigene Krankengeschichte untersucht, indem sie befragt wurden und die erhobenen Daten mit ihren dokumentierten Krankenunterlagen verglichen wurden. Im Falle der allergischen Rhinitis und des Asthmas lag der Anteil an richtig positiven Nennungen bei der Probandenbefragung gemessen an den Daten aus den Krankendokumenten zwischen 66% und 49%, wobei die Übereinstimmung mit zunehmend länger zu erinnerndem Zeitraum abnahm (Harlow 1989, Linet 1989). Die Genauigkeit von Fragebogenangaben kann aus vielen Gründen eingeschränkt sein (Vervloet 1991). In Studien zu allergischen Erkrankungen bei Kindern beantworten meistens die Mütter den Fragebogen einschließlich der Angaben zur Familienanamnese der übrigen Familienmitglieder, oder es wird nicht berichtet oder dokumentiert, wer den Bogen ausgefüllt hat. Auch die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Symptome und der Befragung variiert von Studie zu Studie, so dass die Erinnerungszeiträume sehr unterschiedlich lang sein können. Der Zeitpunkt der Befragung selbst kann zu einer weiteren Verzerrung der Angaben führen. Werden Eltern bei Geburt ihres zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkrankten Kindes befragt, können andere Angaben resultieren als bei einer Befragung nach dem Beginn der kindlichen Erkrankung. Das Wissen um die Erkrankung des Kindes könnte die Erinnerung an eigene allergische Erkrankungen bei den Angehörigen fördern.

Warum spielt die Beurteilung der Qualität der Erhebungsdaten und damit deren Validität eine so wichtige Rolle? Ziel epidemiologischer Studien ist es, Assoziationen zwischen Einfluss- und Zielgrößen zu bestimmen und damit auf kausale Zusammenhänge im Krankheitsgeschehen zu schließen. Diese Assoziationen werden meistens in epidemiologischen Maß-

zahlen wie odds ratio oder relatives Risiko ausgedrückt, wobei die Höhe dieser Maßzahlen ein Hinweis auf die Stärke des Zusammenhangs ist. Diese Effektschätzer, die durch multivariate statistische Analyseverfahren berechnet werden, können durch inkurate Angaben und Messungen so stark verzerrt sein, dass die daraus gezogenen Schlussfolgerungen irreführend sein können. Anhand der atopischen Familienanamnese soll der Einfluss der genetischen Disposition, der mütterliche versus dem väterlichen genetischen Einfluss, die Bedeutung der Familienanamnese als Risikofaktor und als Einschlusskriterium für Interventionsstudien als auch deren prädiktive Wertigkeit abgeschätzt werden. Unterschiedliche Befragungsmethoden und damit Unterschiede in der Validität der Daten können leicht zu differierenden Effektschätzern führen. In den meisten Studien wird ein stärkerer Effekt mütterlicherseits auf die Entwicklung der allergischen Erkrankung beim Kind berichtet (Diepgen 1996, Hourihane 1996, Johnson 1996, Ruiz 1991b, Wright 1994), hingegen nur in seltenen Fällen ein höherer Effektschätzer für die väterliche Assoziation (Abdulrazzaq 1994, Infante-Rivard 1993). Das Phänomen eines stärkeren mütterlichen Einflusses wird auch „Carter Effekt“ genannt und wird in Teilen mit dem multifaktoriellen Vererbungsmodus erklärt (Happle 1982). Eine weitere Erklärung könnte sein, dass die Umweltbedingungen des Kindes mehr mit denen der Mutter als mit denen des Vaters übereinstimmen, da die Mutter wohl in den meisten Fällen das Kind versorgt und sich damit in derselben Umgebung wie das Kind aufhält. Die Frage, ob dieser beobachtete stärkere „mütterliche Effekt“ ein wirklicher biologischer ist oder eher auf einem Bias beruht, ist weiterhin offen. Dieses Beispiel verdeutlicht die Relevanz einer validen Datenerhebung. Die Genauigkeit und die Reliabilität von Fragebogenerhebungen zur atopischen Familienanamnese ist jedoch kaum systematisch untersucht.

Da in der MAS die Eltern sowohl bei Geburt des Kindes als auch nach zwei Jahren zu ihren eigenen allergischen Erkrankungen befragt wurden, konnte mittels dieses Test-Retest-Vergleichs das beschriebene Problem eines möglichen Informationsbias untersucht werden (Kulig 2000a). Die Väter berichteten signifikant häufiger allergische Symptome in der Zweitbefragung, wenn das Kind zwischenzeitlich eine allergische Erkrankung mit sichtbarer Symptomatik entwickelt hatte. Offenbar hat das Wissen um die Erkrankung des Kindes die Erinnerung an eigene zurückliegende allergische Erkrankungen gefördert. Dies führte zu einer differentiellen Missklassifikation der väterlichen Antworten, was zu einer Überschätzung des väterlichen Effekts führen kann (Mertens 1993). Dies spiegelte sich auch in den höheren odds ratios für den Einfluss der väterlichen Atopieanamnese auf die Entwicklung einer allergischen Erkrankung beim Kind bei Verwendung der Daten aus der Zweitbefragung wider. Nach dieser Erkenntnis gilt es zu bedenken, auf welche Befragungsangaben sich zukünftige Analysen stützen sollten. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass das Ausmaß dieses Recall-Bias vom Kontext der Befragung abhängt. Bei Geburt sind die Eltern noch unbeeinflusst, was eine mögliche zukünftige atopische Erkrankung ihres Kindes betrifft, weshalb zu diesem

Zeitpunkt die Antworten weniger stark in eine Richtung beeinflusst sein sollten. Aufgrund der Erinnerungslücken bei den Eltern, die aber bei Geburt unabhängig vom zukünftigen kindlichen Atopiestatus sein dürften, kann ein allgemeines „Underreporting“ angenommen werden. Diese nicht-differentielle Unterschätzung der wahren elterlichen Atopiehäufigkeit führt zwar zu einer konservativen Effektschätzung, aber zu keinem differentiellen Bias. Besonders in Fall-Kontroll- und Querschnittsstudien muss solch ein Recall-Bias für die Assoziation zwischen Familienanamnese und Allergien bei Kindern und der daraus berechneten Erkrankungsrisiken in Betracht gezogen werden. In Kohortenstudien mit mehreren Befragungszeitpunkten wie der MAS kann dies bei der Berechnung der Effektschätzer berücksichtigt werden. Jedoch muss sorgfältig überlegt werden, aus welcher Befragung Daten verwendet werden, um einen wesentlichen Informationsbias zu vermeiden.

4.5 Public-Health-Aspekte und Ausblick

In allen westlichen Industrienationen wird seit Jahrzehnten über einen Anstieg von allergischen Erkrankungen berichtet, was diese zunehmend in das Blickfeld von Patienten, Ärzten und anderen Akteuren des Gesundheitswesens gerückt hat. Mit der Angleichung an den „westlichen Lebensstil“ in Ostdeutschland muss für diese Regionen eine verstärkte Zunahme allergischer Erkrankungen erwartet werden. Die hohen Prävalenzen der allergischen Erkrankungen im Kindesalter machen das Ausmaß der Problematik für die Gesundheit der jungen Generation und für die Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems deutlich. Neben der Beeinträchtigung der Lebensqualität des einzelnen betroffenen Allergikers ist die sozioökonomische Bedeutung nicht zu unterschätzen (Jones 1995, Krauth 1998). Die Allergiediagnostik ist aufwendig, ebenso wie die Behandlung durch Medikation, spezifische Immuntherapie und Präventionsmaßnahmen. Für die Diagnostik und Therapie einer Pollenallergie einschließlich einer spezifischen Immuntherapie wurden in Deutschland ein Betrag von 836 Euro pro Patient und Jahr berechnet (Schädlich 1997). Das Asthma bronchiale stellt in den westlichen Industrienationen die ökonomisch bedeutsamste Erkrankung mit (partiell) allergischer Pathogenese dar. Für das Jahr 1992 wurden die jährlichen direkten und indirekten Krankheitskosten mit ca. 2,62 Milliarden Euro beziffert. Für antiallergische und antiasthmatische Medikamente sind den gesetzlichen Krankenversicherungen 1997 Kosten in Höhe von 1,18 Milliarden Euro entstanden (Schwabe 1999). Auf die Krankheitskosten für das allergische und nichtallergische Asthma bronchiale entfallen rund 1% der Gesamtausgaben des Gesundheitssystems und auf die Medikation gut 2% der Ausgaben für Heil- und Hilfsmittel. (Nowak 1996a, Wettengel 1994, Statistisches Bundesamt). Dieser Anteil ist in

anderen Ländern ähnlich hoch, z.B. beträgt der Anteil an den Gesamtkosten in den USA ebenfalls über 1% (Barnes 1996).

Wenngleich noch auf vielen Gebieten Unklarheiten über die Wirksamkeit präventiver Maßnahmen und auch weiterhin noch großer Forschungsbedarf zur Atopieprävention bestehen, sind doch auf einzelnen Feldern konkrete Handlungsanweisungen zur Prävention möglich. Diese wurden im Rahmen der „Frankfurter Thesen“ erarbeitet und publiziert (Ring 1996). Die Hauptzielgruppe für präventive Maßnahmen ist die werdende oder junge Familie. Es werden Maßnahmen empfohlen, die leicht durchzuführen sind, allen nützen und das gesamte Krankheitsniveau senken können. Im Laufe der Krankheitsentwicklung sollten wichtige präventive Interventionsmöglichkeiten genutzt werden, um das Auftreten oder eine Chronifizierung der Krankheit zu vermeiden. Die Manifestation einer atopischen Dermatitis gilt als das am frühesten sichtbare Erscheinungsbild einer atopischen Erkrankung. Die atopische Dermatitis kann bei manchen Individuen zwar nur ein transientes Erkrankungsbild des Kleinkindalters sein, aber dennoch die Prognose einer weiteren „Allergiekarriere“ bestimmen. Bei bereits Erkrankten ist es das Ziel, ein hohes Maß an Lebensqualität zu erhalten und die Gesundheitskosten so weit wie möglich zu senken.

Das Wissen über die Entwicklung und den Verlauf allergischer Krankheitsbilder und die sie bestimmenden Faktoren war und ist viel weniger eindeutig als die Daten zur Prävalenz und Inzidenz. Dieser Forschungsbedarf gerade auch im Hinblick auf die zunehmende Häufigkeit von Allergien führte zur Initiierung des Studienprojekts MAS mit dem Ziel eines besseren Verständnisses des natürlichen Verlaufs allergischer Krankheitsbilder und der Klärung von Zusammenhängen zwischen verschiedenen Expositionen und der Entwicklung von Allergien, um daraus verbesserte therapeutische und präventive Maßnahmen ableiten zu können. Trotz aller Erkenntnisse und Fortschritte ist eine weitere allergologisch-epidemiologische Forschung zu Risikofaktoren und Prädiktionsparametern sehr wichtig. Allergien werden durch spezifische Umweltallergene ausgelöst, wobei unspezifische Umweltfaktoren verstärkend mitwirken. Daneben spielt für die meisten allergischen Reaktionen eine genetische Disposition eine Rolle. Auch molekulargenetische Studien weisen auf die komplexe multifaktorielle Natur dieser Erkrankungen hin. Aufgrund der multiplen Marker für Atopie und für allergische Erkrankungen sind genetische Studien zu Allergien schwierig durchzuführen. Auch andere Familienmitglieder aus der MAS-Kohorte nehmen mittlerweile neben dem ursprünglich rekrutierten Studienkind an Untersuchungen zu genetischen Markern der Atopie teil (Nickel 1999). Mittels bestimmter Techniken wird versucht, für Allergie und Asthma relevante Gene zu identifizieren (Cookson 1999). Kopplungsstudien benützen Familienstammbäume, um die Transmission der genetischen Information zwischen den Generationen zu analysieren. Das Ziel der Kopplungsstudien ist es herauszufinden, ob ein bestimmter Marker

in der Region eines Gens liegt, welches an der Entstehung der Erkrankung beteiligt ist. Die bisherigen Ergebnisse sind jedoch noch wenig eindeutig und konsistent.

Die Klärung der Zusammenhänge zwischen dem Einfluss von Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition bei der Entstehung von Allergien stellt eine zentrale Herausforderung an die Forschung der kommenden Jahre dar (Weißbuch Allergie 2000a). Will man die gesundheitlichen Auswirkungen von Umweltschadstoffen auf den Menschen beurteilen, sind zwei Punkte besonders zu berücksichtigen: Zum einen verlaufen Schäden, die durch Umweltschadstoffe hervorgerufen werden, schleichend und lassen sich oft erst nach Jahren eindeutig nachweisen. Zum anderen wird die Wirkung von Umweltschadstoffen durch die wiederholte Aufnahme kleiner Mengen sowie durch das Zusammenwirken mehrerer Schadstoffe gleichzeitig und in Folge hervorgerufen. Der Sachverständigenrat für Umweltfragen sieht Defizite, insbesondere im Bereich der experimentellen, klinisch-angewandten und umwelt-epidemiologischen Allergieforschung (Sachverständigenrat 1999). Die Beziehung zwischen Atemwegserkrankungen (Asthma und allergischer Rhinitis) und atopischer Dermatitis zu Belastungen durch anthropogene Schadstoffe in der Außenluft, im Innenraum, oder Chemikalien in Nahrungsmitteln oder Kleidung ist abzuklären. Kombinationseffekte durch synergistische oder potenzierte Schadstoff- und Allergenwirkungen sind zu wenig untersucht, und Auslöser im Einzelnen sind qualitativ und quantitativ nicht exakt identifiziert. So ist es beispielsweise trotz der Kenntnisse der Eiweißstruktur bislang nicht gelungen, die Frage zu beantworten, was ein Allergen zum Allergen macht. Die Antwort ist in der Wechselwirkung von chemischer Struktur der Allergene und Immunsystem zu suchen, deren Schnittstelle die Epitope sind. Es ist jedoch unstrittig, dass hinsichtlich der „allergenischen Potenz“ deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen häufigen Allergenen in unserer Umwelt bestehen, ohne dass die Natur dieser Phänomene bekannt wäre.

Allergologische Fachgesellschaften haben weiterhin erheblichen Forschungsbedarf zu folgenden Fragestellungen bekundet (Weißbuch Allergie 2000a):

- Entwicklung eines standardisierten Instrumentariums zur besseren Vergleichbarkeit der von verschiedenen Gruppen erhobenen Daten zu Sensibilisierungen,
- Entwicklung von überzeugenden Instrumentarien zur Klassifizierung von Subtypen bestimmter Krankheiten sowie unterschiedlicher Schweregrade sowohl in der akuten Beurteilung als auch über den Langzeitverlauf hinweg,
- Erforschung und Evaluation verschiedener In-vitro-Marker der allergischen Entzündungsreaktion für epidemiologische Studien,

- Ergänzungen und Verbesserungen zu der bisher verfügbaren Sekundärprävention, die das dynamische Fortschreiten des einmal in Gang gesetzten Entzündungsprozesses aufhalten und unterdrücken soll,
- Durchführung von interventiven epidemiologischen Studien zum Effekt präventiver bzw. therapeutischer Maßnahmen und,
- Notwendigkeit eines eng kooperierenden Netzwerks von Forschern zur Untersuchung der Epidemiologie der Allergien in Deutschland einschließlich der Einflüsse von sozio-ökonomischen Faktoren und der Lebensqualität.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Allergische Erkrankungen sind das Resultat einer komplexen Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Einflüssen aus Umwelt und Lebensweise, die eine immunologische Fehlregulation hervorrufen können. In allen westlichen Industrienationen wird seit Jahrzehnten über einen Anstieg von allergischen Erkrankungen berichtet, was diese zunehmend in das Blickfeld von Patienten, Ärzten und anderen Akteuren des Gesundheitswesens gerückt hat. Mit der Angleichung an den „westlichen Lebensstil“ in Ostdeutschland wird für diese Regionen eine verstärkte Zunahme allergischer Erkrankungen erwartet. Die Häufigkeit einer ärztlichen Asthmadiagnose bei Kindern liegt bei rund 2%-3% in Ostdeutschland und 4%-5% in Westdeutschland. Die Prävalenz der allergischen Rhinitis bei Kindern beträgt in Surveys zwischen 3%-7% in Ostdeutschland und zwischen 8%-11% in Westdeutschland. Hingegen kommt eine allergische Sensibilisierung gegen Allergene im allgemeinen deutlich häufiger vor. Diese hohen Prävalenzen von allergischen Erkrankungen im Kindesalter machen das Ausmaß der Problematik für die Gesundheit der jungen Generation und für die Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems deutlich. Neben der Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Allergiker ist die sozioökonomische Bedeutung für die Gesellschaft nicht zu unterschätzen, da die Allergiediagnostik ebenso wie die Behandlung durch Medikation, spezifische Immuntherapie und Präventionsmaßnahmen aufwendig sind. Für antiallergische und antiasthmatische Medikamente sind den gesetzlichen Krankenversicherungen 1997 Kosten in Höhe von 1,18 Milliarden Euro entstanden.

Das Wissen über die Entwicklung und den Verlauf allergischer Krankheitsbilder und die sie bestimmenden Faktoren war und ist viel weniger eindeutig als die Daten zur Prävalenz und Inzidenz. Dieser Forschungsbedarf gerade auch im Hinblick auf die zunehmende Häufigkeit von Allergien führte zur Initiierung des Studienprojekts „Multizentrische Allergie Studie“ (MAS). Ziele waren ein besseres Verständnis des natürlichen Verlaufs allergischer Erkrankungen und die Klärung von Zusammenhängen zwischen verschiedenen Expositionen und der Entwicklung von Allergien, um daraus verbesserte therapeutische und präventive Maßnahmen ableiten zu können. MAS ist eine prospektive multizentrische Geburtskohortenstudie, die 1990 in fünf Städten Deutschlands startete. Die Studienkohorte bestand aus 1314 Neugeborenen und deren Familien, aufgeteilt auf 499 Atopie-Risikokinder und 815 zufällig ausgewählte Kinder ohne das Vorliegen eines der beiden Atopiemarker „erhöhtes IgE im Nabelschnurblut“ und „mindestens zwei atopische Familienangehörige“. Die Kinder und ihre Familien wurden in regelmäßigen Abständen zu Symptomen und Erkrankungen, zur Lebenssituation der Familie und dem Verhalten des Kindes befragt. Zusätzlich kamen die teilnehmenden Familien in die Studienzentren, wo sie in strukturierten Interviews Fragen zur

allergischen Symptomatik und zu Risikofaktoren beantworteten und von einem Studienarzt/-ärztin untersucht wurden. Laboruntersuchungen z.B. zum Nachweis von IgE-Antikörpern im Serum und die Messung der häuslichen Allergenexposition wurden ebenfalls durchgeführt. Dieses Studienkollektiv bietet anhand der breit gestreuten und unterschiedlich stark ausgeprägten Expositionen eine ausgezeichnete Möglichkeit, den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen ab der Geburt zu untersuchen, sowie Risikofaktoren und Prädiktoren für die Krankheitsentwicklung zu ermitteln.

Die Repräsentativität eines Studienkollektivs spielt eine wichtige Rolle für die Generalisierbarkeit und Aussagekraft der Studienergebnisse. Bei einem Vergleich der MAS-Studienpopulation mit der deutschen Allgemeinbevölkerung zeigte sich, dass der Grad der elterlichen Schulbildung in der Studienausgangsstichprobe höher war als im Bevölkerungsdurchschnitt. Infolge der Zugehörigkeit zu höheren sozialen Schichten kann angenommen werden, dass einerseits in diesen Familien, andererseits aber auch in den übrigen Familien infolge der Teilnahme an der Studie selbst, die Wahrnehmung für und das Wissen um Allergien und mögliche Einflussfaktoren höher ist als bei der übrigen Bevölkerung. Die MAS-Familien könnten in größerem Maße dazu tendieren, potentielle Risikofaktoren zu vermeiden als der Bevölkerungsdurchschnitt. Dies könnte tendenziell zu einer Unterschätzung der wahren Prävalenzen und Inzidenzen von allergischen Sensibilisierungen und Erkrankungen führen, weshalb die berichteten Raten eher als untere Grenze denn als eine Überschätzung der Allergieraten in Deutschland anzusehen sind. Aufgrund der Anreicherung von Kindern mit einem erhöhten Allergierisiko in der MAS kann die Kohorte nur zum Teil als repräsentativ angesehen werden. Es ist jedoch möglich, für diese Selektion mittels bestimmter Standardisierungsverfahren zu adjustieren, so dass die Ergebnisse auf die weitgehend repräsentative Ausgangsstichprobe hoch gerechnet werden können. Aus diesen Gründen und infolge der ausgesprochen hohen Teilnahmeraten ist davon auszugehen, dass die beobachteten Allergieraten und durchgeführten Analysen valide Schätzungen für die deutsche Allgemeinbevölkerung darstellen, auch wenn ein Selektionsbias nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

Anhand der atopischen Familienanamnese soll der Einfluss der genetischen Disposition, die Bedeutung der Familienanamnese als Risikofaktor und als Einschlusskriterium für Interventionsstudien als auch deren prädiktive Wertigkeit abgeschätzt werden. Unterschiedliche Befragungsmethoden und damit Unterschiede in der Validität der Daten können leicht zu differierenden Effektschätzern führen. Diese durch multivariate statistische Analysen berechneten Effektschätzer können durch inakurate Angaben und Messungen so stark verzerrt sein, dass die daraus gezogenen Schlussfolgerungen irreführend sein können. Die Genauigkeit und die Reliabilität von Erhebungen zur atopischen Familienanamnese waren jedoch

bisher kaum systematisch untersucht. Die Problematik eines Informationsbias konnte in der MAS analysiert werden, da die Eltern sowohl bei Geburt des Kindes und als auch nach zwei Jahren zu ihren eigenen allergischen Erkrankungen befragt wurden. Die Väter berichteten signifikant häufiger allergische Symptome in der Zweitbefragung, wenn das Kind zwischenzeitlich eine allergische Erkrankung mit sichtbarer Symptomatik entwickelt hatte. Offenbar hat das Wissen um die Erkrankung des Kindes die Erinnerung an eigene zurückliegende allergische Erkrankungen gefördert. Dies führte zu einer differentiellen Missklassifikation der väterlichen Antworten und zu einer Überschätzung des väterlichen Atopieeffekts (bei der Erstbefragung: OR = 1,1; bei der Zweitbefragung hingegen: OR = 3,4).

Die Kenntnis des natürlichen Krankheitsverlaufs ist wichtig, um die Entwicklung von Krankheiten zu verstehen und um Risikofaktoren richtig einschätzen und bewerten zu können. MAS lieferte für das Serum-Gesamt-IgE populationsbasierte Perzentilen, die die IgE-Verteilungen während der ersten sechs Lebensjahre beschreiben und dadurch als „Normwertetabellen“ interpretiert werden können, mit zusätzlichen Verlaufsdarstellungen bei atopischen und nicht-atopischen Kindern.

Neben dem Gesamt-IgE wurde der natürliche Verlauf von allergischen Sensibilisierungen und Erkrankungen in den ersten sechs Lebensjahren untersucht. Die Sensibilisierung scheint sich hauptsächlich während der ersten Lebensjahre zu entwickeln. Am frühesten bilden sich Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittelallergene aus, insbesondere gegen Hühnereiweiß und Kuhmilch mit Prävalenzen zwischen 4% und 7%. Bei den Inhalationsallergenen waren während der ersten drei Lebensjahre die Sensibilisierungsraten gegen Innenraumallergene leicht höher als gegen Außenluftallergene. Nach dem dritten Geburtstag hingegen stiegen letztere deutlich von 1% bis 2% auf 10% bis 20% an und lagen doppelt so hoch wie die Sensibilisierungsraten gegen Innenraumallergene.

Risikofaktoren wurden bestimmt für das Auftreten von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene mit besonderem Augenmerk auf die kindliche passive Tabakrauchexposition, für die Sensibilisierung gegen Innenraumallergene mit Schwerpunkt auf der Milben- und der Katzenallergenexposition ebenso wie für eine Sensibilisierung gegen Latex. Als signifikante Risikofaktoren erwiesen sich im wesentlichen die Exposition gegenüber Umwelt(schad)stoffen wie der prä- und postnatalen Tabakraucheinwirkung (OR = 2,3), latexhaltigen Materialien in Krankenhäusern (OR = 2,4) und verschiedenen Allergenen. Mittlerweile scheint eine Definition von Schwellenwerten bei Innenraumallergenen, ab der eine signifikante Risikoerhöhung eintritt, nicht mehr sinnvoll, da es schon bei Konzentrationen an Hausstaubmilbenallergen von unter 2000 ng/g Staub zu einer Sensibilisierung und einem erhöhten Sensibilisierungsrisiko kommen kann. Der stärkste Zusammenhang zeigte sich zwischen einer Exposition mit Innenraumallergenen und einer Sensibilisierung gegen diese

Allergentypen im Alter von 6 und 18 Lebensmonaten. Weitere Risikofaktoren waren die Bereitschaft des Organismus, schon sehr früh erhöhte Niveaus von IgE im Serum auszubilden, und eine atopische Prädisposition anhand einer atopischen Familienanamnese.

Als wichtigste Risikofaktoren für die Entwicklung einer allergischen Rhinitis erwiesen sich das männliche Geschlecht (OR = 2,4), keine weiteren Geschwister (OR = 2,0), eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmitteln im Kleinkindalter (OR = 3,3), das Auftreten einer atopischen Dermatitis (OR = 2,5) und eine atopische Familienanamnese (OR = 2,6 mütterlicherseits und OR = 3,6 väterlicherseits). Anhand eines multivariaten Regressionsmodells kann zudem die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Rhinitis bei Vorliegen bestimmter individueller Risikofaktorkonstellationen berechnet werden.

Die in der Literatur sehr kontrovers diskutierte Hypothese, ob eine BCG-Impfung gegen Tuberkulose in früher Kindheit zu einem verringerten Risiko für allergische Sensibilisierungen und Erkrankungen führt, konnte durch die Ergebnisse der MAS nicht untermauert werden. Unter den BCG-geimpften Kindern entwickelten 18% eine allergische Erkrankung innerhalb der ersten sieben Lebensjahre gegenüber 19% bei den BCG-ungeimpften Kindern.

Angesichts der Häufigkeit von Allergien und deren krankheitsbedingter individueller und gesundheitsökonomischer Bedeutung ist eine möglichst frühzeitige Prädiktion allergischer Erkrankungen äußerst wünschenswert, um primäre und sekundäre Präventionsmaßnahmen veranlassen zu können. Der beste zurzeit bei Geburt vorhandene Prädiktor ist die Familienanamnese, mit jedoch geringer Sensitivität und Spezifität. Deshalb ist der Focus bei der Prophylaxe allergischer Erkrankungen auf die Sekundärprävention gerichtet, die das dynamische Fortschreiten des einmal in Gang gesetzten Entzündungsprozesses aufhalten und unterdrücken soll. Im Rahmen der MAS konnte durch multivariate statistische Analysen sowohl das Atopierisiko bei unterschiedlichem Auftreten einzelner Prädiktoren berechnet werden, als auch die prädiktive Wertigkeit einzelner Faktoren gegeneinander abgegrenzt werden, wie beispielsweise die Wertigkeit eines Screeningtests im Vergleich mit den aufwendigeren und kostenintensiveren Sensibilisierungsbestimmungen gegen einzelne Nahrungsmittelallergene. Trotz der guten prädiktiven Eigenschaften der Prädiktoren „hohes sIgE gegen Hühnerei“ oder „dauerhafter Nachweis von sIgE gegen Nahrungsmittel im Kleinkindalter“ mit positiv prädiktiven Werten zwischen 67% und 78% bedeutet die Verwendung dieser Parameter, dass eine Prädiktion erst nach einer gewissen Zeitspanne nach Geburt bzw. nach wiederholter Bestimmung der sIgE-Antikörper beim Kind möglich ist. Auch wenn die Wirksamkeit von einigen präventiven Maßnahmen noch systematisch evaluiert werden muss und auch weiterhin noch großer Forschungsbedarf zur Atopieprävention besteht, sind doch auf einzelnen Feldern konkrete Handlungsanweisungen zur Prävention möglich.

6 ABKÜRZUNGEN

BCG: Bacille Calmette-Guérin

IgE: Immunglobulin E

ISAAC: International Study of Asthma and Allergy in Childhood

MAS: Multizentrische Allergiestudie

NPW: negativ prädiktiver Wert

OR: odds ratio

PPW: positiv prädiktiver Wert

RAST: Radioallergosorbent Test

SAR: saisonale allergische Rhinitis

slgE: spezifisches IgE gegen ein spezifisches Allergen

7 TERMINOLOGIE

Dosis-Wirkungsbeziehung: Beobachtung, dass die Häufigkeit oder der Schweregrad einer Erkrankung mit der Höhe der Exposition zunimmt. Eine solche Beziehung wird als Hinweis auf einen Kausalzusammenhang zwischen Exposition und Zielgröße betrachtet (Rothman 1998).

Fall-Kontroll-Studie (case-control study): Studiendesign einer epidemiologischen Beobachtungsstudie, das die Aufnahme von bereits an der Zielgröße Erkrankten (Fälle) und noch nicht daran Erkrankten (Kontrollen) vorsieht. Für beide Gruppen werden retrospektiv die jeweiligen Expositionen erfasst und anhand des Verhältnisses der Exponierten zu den Nicht-exponierten in beiden Gruppen das Ausmaß (Odds ratio) für eine Assoziation zwischen Exposition und Zielgröße berechnet (Kramer 1988).

Interventionsstudie: Studiendesign, in dem Probanden oder Patienten einer präventiven, therapeutischen oder diagnostischen Intervention unterzogen werden. Die Evaluation dieser Intervention erfolgt meist anhand einer Vergleichsgruppe in derselben Studie, bei der diese Intervention nicht angewandt wird. Werden in epidemiologischen Beobachtungsstudien signifikante Assoziationen zwischen Exposition und Zielgröße beobachtet, so dient eine anschließende Interventionsstudie im Sinne einer Präventionsstudie der Überprüfung auf einen Kausalzusammenhang zwischen Exposition und Zielgröße. Wird in dieser Präventions-/Interventionsstudie durch die Vermeidung des vermutlich krankheitsfördernden Faktors eine Vermeidung oder Verringerung der Krankheitshäufigkeit oder –ausprägung erreicht, wird dies als Indiz auf einen Kausalzusammenhang zwischen Exposition und Zielgröße betrachtet (Rothman 1998).

Kohortenstudie (cohort study): Studiendesign einer epidemiologischen Beobachtungsstudie, das die Rekrutierung von noch nicht an der Zielgröße Erkrankten vorsieht. Zum einen werden nicht bzw. weniger stark exponierte und zum anderen exponierte bzw. stärker exponierte Probanden in die Studie aufgenommen. Beide Expositionsgruppen werden prospektiv über einen bestimmten Zeitraum hinweg beobachtet (siehe auch Longitudinal- oder prospektive Studie). Während dieses Zeitraums wird die Exposition und das Auftreten der Zielgröße erfasst und anhand des Verhältnisses des Auftretens der Zielgröße in beiden Gruppen das Ausmaß (Relatives Risiko oder Odds ratio) für eine Assoziation zwischen Exposition und Zielgröße berechnet (Kramer 1988).

Longitudinal- oder prospektive Studie: Eine Kohorte wird über einen längeren Zeitraum prospektiv verfolgt und mehrfach hinsichtlich von Einflussfaktoren und Auftreten einer Krank-

heit untersucht (siehe auch Kohortenstudie). Hierbei können Zusammenhänge hinsichtlich ihrer Konsistenz und Reproduzierbarkeit betrachtet werden. Bei gut durchgeführten Studien ist die Aussagekraft höher als bei Fall-Kontroll-Studien oder Querschnittsstudien (Kramer 1988).

Multivariat: Kennzeichnet statistische Analyseverfahren, die die Stärke des Zusammenhangs von einzelnen Einflussfaktoren mit der Zielgröße berechnen unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer in das statistische Modell eingeschlossener Einflussgrößen. In der Epidemiologie häufig angewandte Verfahren sind die multiple logistische und multiple lineare Regressionsanalyse (Rothman 1998).

Querschnittsstudie: Studiendesign einer epidemiologischen Beobachtungsstudie, das die Erfassung von Expositions- und/oder Zielgrößen zu einem einzelnen Zeitpunkt vorsieht ohne weitere retro- oder prospektive Erfassung. Dieses Studiendesign unterliegt besonders häufig dem Problem des Auftretens zufälliger Schein-Assoziationen (Kramer 1988).

Störgröße (Confounder): Faktoren, die die Erfassung der Assoziationen zwischen Exposition und Zielgröße stören bzw. verzerren können, da sie sowohl mit der Expositions- als auch mit der Zielgröße assoziiert sind, aber nicht auf dem kausalen Pfad liegen (z.B. Sozialstatus, Rauchen etc). Für solche Störgrößen kann in einer multivariaten Analyse adjustiert werden, solange sie im Studienverlauf erfasst wurden. Sie sind ein Sonderfall einer Verzerrung (siehe dort).

Verzerrung (Bias): Der Begriff umfasst alle Einflüsse, die zu einer Verzerrung der Erfassung des Zusammenhangs zwischen Exposition und Zielgröße führen können. Diese Einflüsse können von einem Ungleichgewicht bei der Probandenauswahl über systematische Messfehler bis zu ungleichen Erfassungsmethoden in den untersuchten Studiengruppen reichen (Kramer 1988).

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Abdulrazzaq 1994. Abdulrazzaq YM, Bener A, Debuse P: Association of allergic symptoms in children with those in their parents. *Allergy*. 1994; 49: S.737-43.
- Aberg 1993. Aberg N: Familial occurrence of atopic disease: genetic versus environmental factors. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23: S.829-34.
- Aberg 1995. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B: Increase of asthma, allergic rhinitis and ekzema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25: S.815-19.
- Allergy White Paper 1997a. The UCB Institute of Allergy: Allergic diseases as a public health problem. *European Allergy White Paper*. Brüssel 1997;
- Allergy White Paper 1997b. The UCB Institute of Allergy: Epidemiology, Prevalence of Allergic Diseases. *European Allergy White Paper*. Brüssel 1997; S.14-47.
- Alm 1997. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A: Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet*. 1997; 350: S.400-403.
- Anderson 1994. Anderson HR, Butland BK, Strachan DP: Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *BMJ*. 1994; 308: S.1600-04.
- Arshad 1992. Arshad SH, Hide DW: Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90: S.235-41.
- Arshad 1993. Arshad SH, Stevens M, Hide DW: The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23: S.504-11.
- Asher 1995. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995; 8: S.483-91.
- Backer 1992. Backer V, Ulrik CS, Wendelboe D, Bach MN, Hansen KK, Laursen EM, et al: Distribution of serum IgE in children and adolescents aged 7 to 16 years in Copenhagen, in relation to factors of importance. *Allergy*. 1992; 47: S.484-89.

- Ball 2000. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL: Siblings, day-Care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med.* 2000; 343: S.538-43.
- Barbee 1981. Barbee RA, Holonen M, Lebowitz M, Burrows B: Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1981; 68: S.106-11.
- Barnes 1996. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB: The costs of asthma. *Europ Respir J.* 1996; 9: S.636-42.
- Basso 1997. Basso O, Olsen J, Bisanti L, Karmaus W, and the European Study Group on Infertility and Subfecundity: The Performance of Several Indicators in Detecting Recall Bias . *Epidemiology.* 1997; 8: S.269-74.
- Behrendt 1995. Behrendt H, Ring J, Nolte D: *Vademecum Allergie und Umwelt.* Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen, München
- Berciano 1987. Berciano FA, Crespo M, Bao CG, Alvarez FV: Serum levels of total IgE in non-allergic children. *Allergy.* 1987; 42: S.276-83.
- Berg 1997. Berg A von, Popescu M: German Infant Nutritional Intervention (GINI) Study. In: Cohort studies on the development of atopy and asthma in infancy and early childhood. Hrsg.: Wahn U, Wichmann HE. The UCB Institute of Allergy, Brüssel 1997. S.19-20.
- Bergmann 1990. Bergmann KE, Bergmann RL, Schulz J, Graß T, Wahn U: Prediction of atopic disease in the newborn: methodological aspects. *Clin Exp Allergy.* 1990; 20(3 Suppl): S.21-26.
- Bergmann 1993. Bergmann RL, Fortser J, Schulz J, Bergmann KEB, Bauer CP, Wahn U: Validation of instruments in a multicenter cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993; 4: S.130-35.
- Bergmann 1994. Bergmann R, Bergmann KE, Lau-Schadensdorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP et al: Atopic diseases in infancy: the German Multicenter Atopy Study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5: S.19-25.
- Bergmann 1997a. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al: Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clin Exper Allergy.* 1997; 27: S.752-60.
- Bergmann 1997b. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP,

- Wahn V, Zepp F, Wahn U: Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy*. 1997; 28: S.965-70.
- Black 1997. Black PN, Sharpe S: Dietary fat and asthma: is there a connection?. *Eur Respir J*. 1997; 10: S.6-12.
- Bock 1994. Bock SA, Sampson HA: Food allergy in infancy. *Pediatr Clin North M*. 1994; 41: S.1047-67.
- Bode 1996. Bode CP, Füllers U, Röseler S, Wawer A, Bachert C, Wahn V: Risk factors for latex hypersensitivity in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996; 7: S.157-63.
- Bolte 2001. Bolte G, Frye C, Hoelscher B, Meyer, Wjst M, Heinrich J: Magrine consumption and allergy in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: S.277-79.
- Bousquet 1983. Bousquet J, Menardo JL, Viala JL, Michel FB: Predictive value of cord serum IgE determination in the development of "early onset atopy". *Ann Allergy*. 1983; 51: S.291-95.
- Bousquet 1986. Bousquet J, Kjellman NIM: Predictive value or tests in childhood allergy. *Clin Allergy Clin Immunol*. 1986; 78: S.1019-22.
- Bousquet 1995. Bousquet J, Michel FB: Predictors of risks for allergy. In: *Intestinal Immunology and Food Allergy*. Nestlé Nutrition Workshop Series no. 34. Hrsg.: De Weck A, Sampson HA. Raven Press, New York 1995. S.93-104.
- Bousquet 2001. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N: Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(5 Part 2): S.147-334.
- Braback 1994. Braback L, Breborowitz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Björkstén B: Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy*. 1994; 24: S.826-35.
- Braback 1995. Braback L, Breborowicz A, Julge K et al: Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitization in the Baltic area. *Arch Dis Child*. 1995; 72: S.487-93.
- Braun-Fahrlander 1997. Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, Grize L, Sennhauser FH, Varonier HS, et al: Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISSAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOL-team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution

- and Climate. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997; 8: S.75-82.
- Bruno 1995. Bruno G, Catani A, Ragno V et al: Natural history of IgE antibodies in children at risk for atopy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 74: S.431-36.
- Burney 1990. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ: Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ.* 1990; 300: S.1306-10.
- Burrows 1989. Burrows B, Martinez FE, Halonen M, et al: Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 1989; 320: S.271-77.
- Cook 1998. Cook DG, Strachan DP: Health effects of passive smoking. VII. Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children. *Thorax.* 1998; 53: S.295-392.
- Cookson 1999. Cookson W: The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature.* 1999; 402: S.Suppl: B5-11.
- Crespo 1995. Crespo JF, Pascual C, Valecillo A, Esteban MM: Sensitization to inhalent allergens in children diagnosed with food hypersensitivity. *Allergy Proc.* 1995; 16: S.89-92.
- Croner 1990. Croner S, Kjellmann N-IM: Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels. Eleven years follow up in 1654 children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1990; 1: S.14-20.
- Cullinan 1994. Cullinan P: Asthma in children: environmental factors. *BMJ.* 1994; 308: S.1585-86.
- Cunningham 1996. Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, Speizer FE: Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: S.218-24.
- DAK 1999. Deutsche Angestellten-Krankenkasse: Gesundheitsbarometer 4/99. Hamburg 1999.
- Dannemann 1996. Dannemann A, Ree van R, Kulig M, Bergmann RL, Bauer P, Forster J, Guggenmoos-Holzmann I, Aalberse RC, Wahn U: Specific IgE and IgG4 Immune Responses to Tetanus and Diphtheria Toxoid in Atopic and Nonatopic Children during the First Two Years of Life. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996; 111: S.262-67.

- Diepgen 1996. Diepgen TL, Blettner M: Analysis of familial aggregation of atopic eczema and other atopic diseases by odds ratio regression models. *J Invest Dermatol.* 1996; *106*: S.977-81.
- Dreborg 1987. Dreborg S, Holgersson M, Nilsson G, Zetterström O: Dose response relationship of allergen, histamine, and histamine releasers in prick test method. *Allergy.* 1987; *42*: S.117-25.
- Dreborg 1992. Dreborg S, Einarsson R: The major allergen content of allergenic preparations reflects their biological activity. *Allergy.* 1992; *47*: S.418-23.
- Duchateau 1983. Duchateau J, Casimir G: Neonatal serum-IgE concentrations as predictor of atopy. *Lancet.* 1983; *1*: S.413-14.
- Duhme 1998. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U: Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase II protocol. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur respir J.* 1998; *11*: S.840-47.
- ETAC 1998. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: First results of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998; *9*: S.116-24.
- Expert Panel Report. Highlights of the Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institute of Health Publication. 1977; *97*: S.4051A.
- Fleming 1987. Fleming DM, Crombie DL: Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *BMJ.* 1987; *294*: S.279-83.
- Forster 1996. Forster J, Tacke U, Krebs H, Streckert HJ, Werchau H, Bergmann RL, et al: Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996; *7*: S.55-60.
- Geller 1988. Geller BC, Kennet R, Barsky T, Tsur S, Lahav M, Levin S: IgA, IgG, IgM, IgE levels in normal, healthy, non-atopic Israeli children. *Ann Allergy.* 1988; *61*: S.296-99.
- Gergen 1987. Gergen PJ, Turkeltaub PC, Kovar MG: The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: results from the second Nation Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; *80*: S.669-79.

- Granström 1994. Granström AM, Granström M: The role of aluminum for adverse reactions and immunogenicity of diphtheria-tetanus booster vaccine. *Acta Paediatr.* 1994; 83: S.159-63.
- Grigoreas 1993. Grigoreas C, Pappas D, Galatas ID, Kollias G, Papadimos S, Papadakis P: Serum total IgE levels in a representative sample of a greek population. I. Correlation with age, sex, and skin reactivity to common aeroallergens. *Allergy* . 1993; 48: S.142-46.
- Grüber 2001. Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmänn I, Wahn U, and the MAS Study Group: Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early bacille calmette-Guérin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics*. 2001; 107: S.E36_1-7.
- Halken 1995. Halken S, Host A, Nilsson L, Taudorf E: Passive smoking as a risk factor for development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy*. 1995; 50: S.97-105.
- Hanrahan 1992. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, et al: The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: S.1129-35.
- Hansen 1993. Hansen LG, Halken S, Host A, Møller K, Osterballe O: Prediction of allergy from family history and cord blood IgE levels. A follow-up at the age of 5 years. Cord blood IgE IV.. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993; 4: S.34-40.
- Happle 1982. Happle R, Schnyder UW: Evidence for the Carter Effect in Atopy. *Int Archs Allergy applied Immun*. 1982; 68: S.90-92.
- Harlow 1989. Harlow SD, Linet MS: Agreement between questionnaire data and medical records. *American Journal of Epidemiology*. 1989; 129: S.233-47.
- Hatlevig 1984. Hatlevig G, Kjellmann B, Johansson SGO, Björkstén B: Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. *Clin Allergy*. 1984; 14: S.551-59.
- Hatlevig 1987. Hatlevig G, Kjellmann B, Björkstén B: Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Allergy*. 1987; 17: S.571-78.
- Haus 1988. Haus M, Weinberg EG, Malherbe D: Specific IgE antibodies to *Bordetella pertussis* after immunization in infancy. *Lancet*. 1988; 1: S.711.

- Heinemann 1994. Heinemann L: Epidemiologische Arbeitsmethoden. Gustav Fischer Verlag, Jena 1994. S.199-204.
- Heinrich 1998. Heinrich J, Richter K, Magnussen H, Wichmann H-E: Is the prevalence of atopic diseases in East and West Germany already converging?. *European Journal of Epidemiology*. 1998; 14: S.239-45.
- Heinrich 1999. Heinrich J, Hoelscher B, Jacob B, Wjst M, Wichmann HE: Trends in allergies among children in a region of former East Germany between 1992-1993 and 1995-1996. *Eur J Med Res*. 1999; 4: S.107-13.
- Heinrich 2001. Heinrich J, Bolte G, Hölscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B, Bischof W, Weiss M, Borte M, Wichmann HE for the LISA study group: Allergen and endotoxin in dust of mother's mattresses is associated with total IgE in cord blood of neonates. submitted. 2001.
- Hendersen 1995. Hendersen FW, Henry MM, Ivins SS et al: Correlates of recurrent wheezing in schoolage children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: S.1786-93.
- Heppt 1998. Heppt W: In: Allergologie. Hrsg.: Heppt W, Renz H, Röcken M. Springer, Heidelberg 1998.
- Hertzen 1999. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T: Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: S.1211-14.
- Herz 1998. Herz U, Gerhold K, Grüber C, et al: BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airwayreactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: S.867-74.
- Hide 1991. Hide DW, Arshad SH, Twiselton R, Stevens M: Cord serum IgE. An insensitive method for prediction of atopy. *Clin Exper Allergy*. 1991; 21: S.739-43.
- Hide 1994. Hide DW, Matthews S, Matthews L et al: Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestaions at age two years. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93: S.842-46.
- Hill 1965. Hill AB: The environment and disease: Association or causation?. *Proc R Soc Med*. 1965; 58: S.295-300.
- Hodge 1996. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ: Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust*. 1996; 164: S.137-40.

- Holt 1997. Holt PG, Sly PD: Allergic respiratory disease: strategic targets for primary prevention during childhood. *Thorax*. 1997; 52: S.1-4.
- Hopper 1995. Hopper JL, Jenkins MA, Carlin JB, Giles GG: Increase in self-reported prevalence of asthma and hay fever in adults over the last generation: a matched parent-offspring study. *Aust J Public Health*. 1995; 19: S.120-24.
- Host 1995. Host A: Adverse reactions to foods: epidemiology and risk factors. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995; 6 (Suppl 8): S.20-28.
- Hourihane 1996. Hourihane JOB, Dean TP, Warner JO: Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ*. 1996; 313: S.518-21.
- Huang 2001. Huang SL, Lin KC, Pan WH: Dietary factors associated with physician-diagnosed asthma and allergic rhinitis in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: S.259-64.
- Illi 2001. Illi S, Mutius E von, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U, and the MAS Group: Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001; 322: S.390-95.
- Infante-Rivard 1993. Infante-Rivard C: Childhood asthma and indoor environmental risk factors. *Am J Epidemiol*. 1993; 137: S.834-44.
- infas 1991. infas-Gesundheitsforschung: Bevölkerungsbefragung - Allergien. Verbreitung und Therapieerfahrung. infas-Gesundheitsforschung, Bonn - Bad Godesberg 1991.
- ISAAC 1998. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998; 351: S.1225-32.
- Jaakkola 1996. Jaakkola MS, Jaakkola JJK, Becklake MR, Ernst P: Effects of smoking on the development of respiratory symptoms in young adults: an 8-year longitudinal study. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49: S.581-86.
- Jacobs 1982. Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ: Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA*. 1982; 247: S.40-42.

- Janson 2001. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Luczynska C, Neukirch F, Svanes C, Sunyer J, Wjst M : The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. Eur Respir J. 2001; 18: S.598-611.
- Johansson 1976. Johansson SG, Berglund A, Kjellman NI: Comparison of IgE values as determined by different solid phase radioimmunoassay methods. Clin Allergy. 1976; 6: S.91-98.
- Johnson 1996. Johnson CC, Ownby DR, Peterson EL: Parental history of atopic disease and concentration of cord blood IgE.. Clin Exp Allergy. 1996; 26: S.624-29.
- Jones 1995. Jones PW: Quality of life, health economics and asthma. Eur Respir Rev. 1995; 5: S.279-83.
- Kay 2001. Kay AB: Advances in Immunology. Allergy and allergic diseases. N Engl J Med. 2001; 344: S.30-37.
- Khoury 1995. Khoury MJ, Flanders WD: Bias in using family history as a risk factor in case-control studies of disease. Epidemiology. 1995; 6: S.511-19.
- Kjellman 1976. Kjellman NM, Johansson SG, Roth A: Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin Allergy. 1976; 6: S.51-59.
- Kjellman 1988. Kjellman NIM, Björkstén B, Hattevig G, Fälth-Magnusson K: Natural history of food allergy. Ann Allergy. 1988; 61: S.83-87.
- Kjellmann 1991. Kjellmann NIM, Croner S, Fälth-Magnusson K, Odelram H, Björkstén B: Prediction of allergy in infancy. Allergy Proc. 1991; 12: S.245-49.
- Kjellmann 1993. Kjellmann NIM: Prediction and prevention of allergy in infants and children. ACI News. 1993; 5: S.131-34.
- Kjellmann 1994. Kjellmann NIM: Natural Course of asthma and allergy in childhood. Pediatr Allergy Immunol. 1994; 5(suppl 1): S.13-38.
- Kramer 1988. Kramer MS: Clinical Epidemiology and Biostatistics. Springer Verlag, Berlin 1988. S.87-88.
- Krämer 1999. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE: Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. Lancet. 1999; 353: S.450-54.

- Krauth 1998. Krauth S, Morfeld M: Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Asthma bronchiale. MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, 1998.
- Kröger 2000. Kröger L, Korppi M, Pelkonen J, Pietikainen M, Katila ML: Development of tuberculin reactivity and sensitization to *M. scrofulaceum* and *M. fortuitum* in children BCG-vaccinated at birth. *Eur Respir J.* 2000; 15: S.382-87.
- Kuehr 1992. Kuehr J, Frischer T, Karmaus W, Meinert R, Barth R, Herrman-Kunz E, et al: Early childhood risk factors for sensitization at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: S.358-63.
- Kuehr 1993. Kuehr J, Karmaus W, Forster J, Frischer T, Hendel KA, Moseler M, et al: Sensitization to four common inhalant allergens within 302 nuclear families. *Clin Exp Allergy.* 1993; 23: S.600-05.
- Kuehr 1994. Kuehr J, Frischer T, Meinert T, Barth R, Forster J, Schraub S, et al: Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94: S.44-52.
- Kuehr 1995. Kuehr J, Frischer T, Meinert T, Barth R, Schraub S, Urbanek R, et al: Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthma signs in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: S.655-62.
- Kulig 1998a. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I and the MAS Study Group: Long-lasting sensitization to food during the first 2 years precedes allergic airway disease. *Allergy Immunol.* 1998; 9: S.61-67.
- Kulig 1998b. Kulig M, Bergmann R, Niggemann B, Burow G, Wahn U and the MAS Study Group: Prediction of sensitization to inhalent allergens in childhood: Evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28: S.1397-1403.
- Kulig 1999a. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U and the MAS Study Group: Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food- and inhalant allergens during the first three years of life. *Allergy.* 1999; 54: S.220-28.
- Kulig 1999b. Kulig M, Tacke U, Forster J, Edenharter G, Bergmann R, Lau S, Wahn V, Zepp F, Wahn U and the MAS Study Group: Total serum IgE levels during the first six years of life. *J Pediatr.* 1999; 134: S.453-58.

- Kulig 1999c. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Lau S, Wahn V, Tacke U, Wahn U and the MAS Study Group: Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first six years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; *103*: S.1173-79.
- Kulig 2000a. Kulig M, Bergmann R, Edenharter G, Wahn U and the MAS Study Group: Does allergy in parents depend on allergy in their children? Recall Bias in parental questioning of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; *105*: S.274-78.
- Kulig 2000b. Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer C-P, Wahn U and the MAS Study Group: The development of seasonal allergic rhinitis during the first seven years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; *106*: S.832-39.
- Larsen 1986. Larsen FS, Hohn NV, Henningsen K: Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol.* 1986; *15*: S.487-94.
- Larsen 1991. Larsen FS: Zwillingsstudien zur Epidemiologie des allergischen Ekzems. In: *Epidemiologie allergischer Erkrankungen*. Hrsg.: Ring J. MMV, München 1991; S.110-15.
- Lau 1989. Lau S, Falkenhorst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Wahn U: High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; *84*: S.718-25.
- Lau 2000. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U and the Multicentre Allergy Study Group: Early exposure to house-dust mite and cat allergens and the development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet.* 2000; *356*: S.1392-97.
- Lebowitz 1984. Lebowitz MD, Barbee R, Burrows B: Family concordance of IgE. atopy, and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; *73*: S.259-64.
- Liappis 1992. Liappis N, Schlebusch H, Niesen M: Referenzbereiche für die IgE-Konzentration im Serum von Kindern. Methode: ImmunoCAP-FEIA-System. *Monatsschr Kinderheilk.* 1992; *140*: S.300-302.
- Lilja 1991. Lilja G, Öman H: Prediction of atopic disease in infancy by determination of immunological parameters: IgE, IgE- and IgG-antibodies to food allergens, skin prick tests and T-Lymphocyte subsets. *Pediatr Allergy Immunol.* 1991; *2*: S.6-13.

- Lilja 1996. Lilja G, Öman H, Jhansson SGO: Development of atopic disease during childhood and its prediction by Phadiatop Paediatric. Clin Exp Allergy. 1996; 26: S.1073-79.
- Lindberg 1986. Lindberg RE, Arroyave C: Levels of IgE, in serum from normal children and allergic children as measured by an enzyme immunoassay. J Allergy Clin Immunol. 1986; 78: S.614-18.
- Linnet 1989. Linnet MS, Harlow SD, McLaughlin JK, McCaffrey LD: A compariso of interview data and medical records for prevous medical conditions and surgery. J Clin Epidemiol. 1989; 42: S.1207-13.
- Magnus 1997. Magnus P, Jaakkola JJK: Secular trend in the occurence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. BMJ. 1997; 314: S.1795-99.
- Marsh 1981. Marsh DG, Meyers DA, Bias W: The epidemiology and genetics of atopic allergy. N Engl J Med. 1981; 305: S.1551-59.
- Martinez 1995a. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ: Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med. 1995; 332: S.133-38.
- Martinez 1995b. Martinez FD: Viral infections and the development of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: S.1644-47.
- Matricardi 2000. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S: Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergy asthma: epidemiological study. BMJ. 2000; 320: S.412-17.
- Meinert 1994. Meinert R, Fischer T, Karmaus W, Kuehr J: Influence of skin prick test criteria on estimation of prevalence and incidence of allergic sensitization in children. Allergy . 1994; 49: S.526-32.
- Mertens 1993. Mertens TE: Estimating the effects of misclassification. Lancet. 1993; 342: S.418-21.
- Michael 1996. Michael T, Niggemann B, Moers A, Seidel U, Wahn U, Scheffner D: Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida. Clin Exp Allergy. 1996; 26: S.934-39.
- Mihrshahi 2001. Mihrshahi S, Peat JK, Webb K, Tovey ER, Marks GB, Mellis CM, and Leeder SR for the CAPS Team: The Childhood Asthma Prevention Study

- (CAPS): Design and Research Protocol of a Randomized Trial for the Primary Prevention of Asthma. *Controlled Clinical Trials*. 2001; 22: S.333-54.
- Moneret-Vautrin 1993. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Widmer SM et al: Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 92: S.668-77.
- Munir 1997. Munir AKM, Kjellman M, Björkstén B: Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: S.177-81.
- Mutius 1994a. Mutius von E, Martinez FD, Fritzsche CH, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH: Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ*. 1994; 308: S.692-95.
- Mutius 1994b. Mutius von E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: S.358-64.
- Mutius 1996. Mutius von E, Illi S, Nicolai T, Martinez FD: Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitization, and bronchial responsiveness: survey of children in South Bavaria. *BMJ*. 1996; 312: S.1448-1450.
- Mutius 1998. Mutius von E, Weiland SK, Fritsch C, Duhme H, Keil U: Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*. 1998; 351: S.862-66.
- Mutius 1999. Mutius von E: Epidemiologie allergischer Erkrankungen im Kindesalter. In: *Pädiatrische Allergologie und Immunologie*. Hrsg.: Wahn U, Seger R, Wahn V. Urban & Fischer, München 1999. S.170-71.
- Mutius 2000. Mutius von E, Pearce N, Beasley R, et al: International patterns of tuberculosis and the prevalence of asthma, rhinitis and eczema. *Thorax*. 2000; 55: S.449-453.
- Nafstad 1997. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJK: The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first two years of life. *Epidemiology*. 1997; 8: S.293-97.
- Nagel 1977. Nagel J, Svec D, Waters T, Fireman P: IgE-synthesis in man. I. Development of specific antibodies after immunization with tetanus diphteria (Td) toxoids. *J Immunol*. 1977; 118: S.334-41.
- Nagel 1979. Nagel J, White C, Lin MS, Fireman P: Comparison of tetanus and diphteria IgE antibody in allergic and nonallergic children. *J Allergy Clin Immunol*.

1979; 63: S.308-14.

Nickel 1997. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U: Sensitization to hen's egg at the age of 12 months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: S.613-17.

Nickel 1999. Nickel R, Beyer K, Huang SK, Barnes KC, Wahn U: Genetic markers of atopy in infancy: results from the German Multicenter Allergy Study. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29: S.23-25.

Nicolai 1997. Nicolai T, Bellach B, Mutius E von, Thefeld W, Hoffmeister H: Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. *Experimental Allergy .* 1997; 27: S.886-92.

Niggemann 1998. Niggemann B; Kulig M, Bergmann R, Wahn U: Development of latex allergy in children up to 5 years of age - a retrospective analysis of risk factors. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998; 9: S.36-39.

Nilsson 1998. Nilsson L, Kjellmann N-IM, Björkstén B: A randomized controlled trial of the effects of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998; 152: S.734-38.

Nowak 1996a. Nowak D, Volmer T, Wettengel R: Asthma bronchiale - eine Krankheitskostenanalyse. *Pneumologie.* 1996; 50: S.364-71.

Nowak 1996b. Nowak D, Heinrich J, Jörres R, et al: Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: West and East Germany. *Eur Respir J.* 1996; 9: S.2541-52.

Odelram 1994. Odelram H, Granström M, Hedenskog S, Duchon K, Björkstén B: Immunoglobulin E and G responses to pertussis toxin after booster immunization in relation to atopy, local reactions and aluminum content of the vaccines. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5: S.118-23.

Odelram 1995. Odelram H, Björkstén B, Leander E, Kjellmann N-IM: Predictors of atopy in newborn babies. *Allergy.* 1995; 50: S.585-92.

OEHHA 1997. OEHHA: California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA): Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Final draft for scientific, public, and SRP review. 1997. S.Chapter 2.

- Omenaas 2000. Omenaas E, Jentoft HF, Buist HS, Gulsvik A: Absence of relationship between reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax*. 2000; 55: S.454-58.
- Peat 1994a. Peat JK, Berg van den RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ: Changing prevalence of asthma in australian children. *BMJ*. 1994; 308: S.1591-96.
- Peat 1994b. Peat JK, Tovey E, Gray EJ, Mellis CM, Woolcock AJ: Asthma severity and morbidity in a population sample of Sydney schoolchildren. II. Importance of house dust mite allergens. *Aust NZ J Med*. 1994; 24: S.270-76.
- Phillips 1991. Phillips PH, Linet MS, Harris EL: Assessment of family history information in case-control cancer studies. *AM J Epidemiol*. 1991; 133: S.757-65.
- Pietchotowski 2000. Pietchotowski I, Zöllner I, Schimpf M, Maisner V, Felder-Kennel A, Schick K-H, Schwenk M: Inhalationsallergien bei Kindern - Vergleich zwischen städtischen und ländlichen Gebieten. *Allergo J*. 2000; 9: S.474-79.
- Platts-Mills 1992. Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD: Dust mite allergens and asthma: report of a 2nd international workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89: S.1046-60.
- Platts-Mills 2001. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R: Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001; 357: S.752-56.
- Porri 1997. Porri F, Pradal M, Lemiere C et al: Association between latex sensitization and repeated latex exposure in children. *Anesthesiology*. 1997; 86: S.599-602.
- Poysa 1991. Poysa L, Korppi M, Pietikainen M, Remes K, Juntunen-Backman K: Asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in Finnish children and adolescents. *Allergy*. 1991; 46: S.161-65.
- Price 1995. Price GW, Hogan AD, Farris AH, Burks AW, Platts MT, Heymann PW: Sensitization (IgE antibody) to food allergens in wheezing infants and children. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96: S.266-70.
- Relyveld 1979. Relyveld EH, Henocq E, Bizzini B: Studies on untoward reactions to diphtheria and tetanus toxoids. Karger, Basel 1979. S.33.

- Remes 1998. Remes ST, Korppi M, Kajosaari M, Koivikko A, Soininen L, Pekkanen J: Prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis among children in four regions of Finland. *Allergy*. 1998; 53: S.682-89.
- Renz 1998. Renz H: Immunologische Grundlagen allergischer Erkrankungen. In: Pädiatrische Allergologie und Immunologie. Hrsg.: Wahn U, Seger R, Wahn V. Urban & Fischer, München 1999. S.119-131.
- Richter 2000. Richter K, Heinrich J, Jörres RA, Magnussen H, Wichmann HE for the INGA Study Group: Trends in bronchial hyperresponsiveness, respiratory symptoms and lung function among adults: West and East Germany. *Respiratory Medicine*. 2000; 94: S.668-77.
- Ring 1996. Ring J, Eßer P, Statz A et al: Allergieprävention 2000: Ansprüche an ein präventives System in Deutschland. In: Prävention allergischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. . Hrsg.: Stünzer W von, Giesler M. Kohlhammer, Stuttgart 1996. S.97-102.
- Ronchetti 1992. Ronchetti R, Bonci E, De Castro R, Indinnimeo L, Midulla F, Tancredi G, Martinez FD: Enhanced allergic sensitization related to parental smoking. *Arch Dis Child*. 1992; 67: S.496-500.
- Rothman 1998. Rothman KJ, Greenland S: Modern epidemiology. Second edition Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA 1998.
- Rowntree 1985. Rowntree S, Cogswell J, Platts-Mills TA, Mitchell E: Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk of allergic disease. *Arch Dis Child*. 1985; 60: S.727-35.
- Ruiz 1991a. Ruiz RG, Richards D, Kemeny DM, Price JF: Neonatal IgE: a poor screen for atopic disease. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21: S.467-72.
- Ruiz 1991b. Ruiz RGG, Kemeny DM, Price JF: Higher risks of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. *Clin Exp Allergy*. 1991; 22: S.762-66.
- Saarinen 1982. Saarinen UM, Juntunen K, Kajosaari M, Björkstén F: Serum immunoglobulin E in atopic and non-atopic children aged 6 months to 5 years. A follow-up study. *Acta Paediatr Scand*. 1982; 71: S.489-94.
- Sachverständigenrat 1999. Sachverständigenrat für Umweltfragen: Sondergutachten "Umwelt und Gesundheit". Risiken richtig einschätzen. Metzler-Poeschel, Stuttgart 1999.

- Schädlich 1997. Schädlich PK, Brecht JG: Spezifische Hyposensibilisierung mit "Allergovit" versus symptomatische Therapie bei Pollenallergie. Ökonomische Evaluation über einen Zeitraum von 10 Jahren. InForMed, Hamburg 1997.
- Schäfer 1993. Schäfer T, Ring J: Epidemiology of clinical Allergy. Monographs in Allergy, 31: Epidemiology of Urticaria. Karger, Basel 1993.
- Schäfer 1997a. Schäfer T, Nienhaus A, Haupt G, et al.: Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales der freien und Hansestadt Hamburg. Epidemiologisches Untersuchungsprogramm Bille-Siedlung: Befunde der Hauptuntersuchung und allergologischen Diagnostik. Peter Lange, Frankfurt 1997. S.158-94.
- Schäfer 1997b. Schäfer T, Vieluf D, Berger J, Ring J: Epidemiologie von Insektengiftallergien. Allergo J. 1997; 6(Suppl 1): S.4-6.
- Scheifele 1991. Scheifele DW, Meekinson W, Grace M et al: Adverse reactions to the preschool (fifth) dose of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus vaccine in canadian children. Can Med Assoc J. 1991; 145: S.641-47.
- Schwabe 1999. Schwabe U, Paffrath D: Arzneimittelverordnungsreport 1998. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1999.
- Sherrill 1994. Sherrill DL, Halonen M, Burrows B: Relationships between total serum IgE, atopy, and smoking: a twenty-year follow-up analysis. J Allergy Clin Immunol. 1994; 94: S.954-62.
- Sherrill 1999. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD: Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104: S.28-36.
- Shirakawa 1991. Shirakawa T, Morimoto K: Lifestyle effects on total IgE. Lifestyles have cumulative impact on controlling total IgE levels. Allergy. 1991; 46: S.561-69.
- Shirakawa 1997. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin J: The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. Science. 1997; 275: S.77-79.
- Sigurs 1994. Sigurs N, Hattevig G, Kjellmann B et al: Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. J Allergy Clin Immunol. 1994; 94: S.757-63.

- Sporik 1990. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ, : Exposure to house-dust-mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. N Engl J Med. 1990; 323: S.502-27.
- Statistisches Bundesamt. Statistisches Bundesamt: Health expenditure. 1998. <http://www.destatis.de/>
- Statistisches Bundesamt 1990. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 1990 für die Bundesrepublik Deutschland. Metzler-Poeschel Verlag, Stuttgart 1991. S.353-83.
- Strachan 1996. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR: Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. BMJ. 1996; 312: S.1195-99.
- Strachan 1997a. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al.: Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatr Allergy Immunol. 1997; 8: S.161-76.
- Strachan 1997b. Strachan DP, Cook DG: Health effects of passive smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. Thorax. 1997; 53: S.905-14.
- Strachan 1998. Strachan DP, Cook DG: Health effects of passive smoking. V. Parental smoking and allergic sensitization in children. Thorax. 1998; 53: S.117-23.
- Strannegard 1998. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard O : Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. Allergy. 1998; 53: S.249-54.
- Taylor 1984. Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M, Peckham C: Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. Lancet. 1984; ii: S.1255-57.
- Thien 1996. Thien FC, Wood RK, Walters EH: Oily fish and asthma - a fish story? Further studies are required before claims can be made of a beneficial effect of oily fish consumption on asthma. Med J Aust. 1996; 164: S.135-36.
- Trepka 1996. Trepka MJ, Heinrich J, Wichmann HE: The epidemiology of atopic diseases in Germany: an east-west comparison. Rev Environ Health. 1996; 11: S.119-31.

- Upton 2000. Upton MN, McConnachie A, McSharry C, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, Watt GCM: Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ*. 2000; 321: S.88-92.
- Urbanek 1999. Urbanek R, Wahn U Allergologische Labordiagnostik. In: Pädiatrische Allergologie und Immunologie. Hrsg.: Wahn U, Seger R, Wahn V. Urban & Fischer, München 1999. S.193-202.
- US Environmental Protection Agency 1992. US Environmental Protection Agency (US EPA): Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. US EPA Publication, Washington 1992. S.6-90.
- Valovirta 1997. Valovirta E: Studie zur präventiven Allergiebehandlung (PAT). *Allergologie*. 1997; 20: S.359.
- van Asperen 1989. Van Asperen PP, Kemp AS: The natural history of IgE sensitization and atopic disease in early childhood. *Acta Pediatr Scand*. 1989; 78: S.239-45.
- Varonier 1991. Varonier HS, Lacourt GC, Assimacopoulos A: Cord serum IgE and early detection of the atopic phenotype: suitable for routine screening?. *Eur J Pediatr*. 1991; 150: S.844-46.
- Vervloet 1991. Vervloet D, Haddi E, Tafforeau M, Lanteaume A, Kulling G, Charpin D: Reliability of respiratory symptoms to diagnose atopy. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21: S.733-37.
- Wahn 1982. Wahn U, Rebien W, Roth A: Enzymimmunologische Bestimmung des Gesamt-IgE aus dem Serum nicht-atopischer Kinder. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1982; 130: S.280-83.
- Wahn 1997a. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I: Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99: S.763-69.
- Wahn 1997b. Wahn U, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bauer CP : The natural course of sensitization and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997; 8(Suppl. 10): S.16-20.
- Wartenberg 1994. Wartenberg D, Ehrlich R, Lilienfeld D: Environmental Tobacco Smoke and Childhood Asthma: Comparing Exposure Metrics Using Probability

Plots. Environmental Research. 1994; 64: S.122-35.

Weißbuch Allergie 2000a. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie, Ärzteverband Deutscher Allergologen, Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin: Grundlagen und Epidemiologie. Weißbuch Allergie in Deutschland 2000. Hrsg.: Ring J, Wenning J. Urban und Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft, München 2000. S.13-54.

Weißbuch Allergie 2000b. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie, Ärzteverband Deutscher Allergologen, Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin: Allergische Krankheitsbilder. Weißbuch Allergie in Deutschland 2000. Hrsg.: Ring J, Wenning J. Urban und Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft, München 2000. S.57-138.

Wettengel 1994. Wettengel R, Volmer T: Asthma. Medizinische und ökonomische Bedeutung einer Volkskrankheit. EuMeCom: Norbert Rupp, Stuttgart 1994.

Wichmann 1996. Wichmann HE: Possible explanation for the different trends of asthma and allergy in East and West Germany. Clin Exp Allergy. 1996; 26: S.621-23.

Wickman 1991. Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, Sundell J, Schwartz B: House dust mite sensitization in children and residential characteristics in a temperate region. J Allergy Clin Immunol. 1991; 88: S.89-95.

Wilcsek 1978. Wilcsek RJ, Hamburger RN: Variations in the measurement of serum IgE levels. Allergol Immunopathol Madr. 1978; 6: S.127-32.

Wilcsek 1978. Wilcsek RJ, Hamburger RN: Variation in the measurement of serum IgE levels. Allergol Immunopathol Madr. 1978; 6: S.127-32.

Witorsch 1989. Witorsch RJ, Witorsch P: A critical analysis of the relationship between parental smoking and pulmonary performance in children. Öffentl Gesundheitswes. 1989; 51: S.78-83.

Witteman 1996. Witteman A, Stapel S, Perdok G, Sjamsoedin D et al: The relationship between RAST and skin test results in patients with asthma or rhinitis: a quantitative study with purified major allergens. J Allergy Clin Immunol. 1996; 97: S.16-26.

- Wittig 1980. Wittig HJ, Belloit J DE FI, Royal G: Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1980; 66: S.305-13.
- Wjst 1994. Wjst M, Heinrich J, Liu P, Dold S, Wassmer G, Merkel G et al: Indoor factors and IgE levels in children. *Allergy.* 1994; 49: S.766-71.
- Woolcock 1995. Woolcock AJ, Peat JK, Trevillion LM: Is the increase in asthma prevalence linked to increase in allergen load? (Review article). *Allergy.* 1995; 50: S.935-40.
- Wright 1994. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM: Epidemiology of physician-diagnosed allergic in childhood. *Pediatrics.* 1994; 94: S.895-901.
- Zeiger 1992. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Halsey JF, Hamburger RN, Sampson HA: Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomised study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol.* 1992; 3: S.110-27.
- Zeiger 1994. Zeiger RS: Dietary manipulations in infants and their mothers and the natural course of atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5: S.33-43.
- Zeiger 1995a. Zeiger RS, Heller S: The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: S.1179-90.
- Zeiger 1995b. Zeiger RS: Breast-feeding and dietary avoidance. In: *Intestinal Immunology and Food Allergy. Nestlé Nutrition Workshop Series no. 34.* Raven Press, New York 1995. S.203-22.

9 DANKSAGUNG

Großer Dank gilt Herrn Professor Stefan Willich, dem Direktor des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité, da er mich bei meinem wissenschaftlichen Werdegang sehr unterstützt hat und es mir ermöglichte, diese Habilitationsschrift zu schreiben.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Ulrich Wahn, dem Leiter der Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Immunologie der Charité, bedanken. Die wertvolle und fruchtbare Zusammenarbeit mit ihm hat die Basis für diese Schrift gelegt, genauso wie seine Ermutigung, diese Arbeit in Angriff zu nehmen.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der oben genannten beiden Institutionen für Ihren geleisteten Beitrag beim Zustandekommen dieser Habilitationsschrift. Besonders erwähnen möchte ich die Unterstützung und das Verständnis der Kolleginnen und Kollegen aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie während der intensiven Phase des Erstellung des Manuskripts.

Zum Schluss danke ich ganz ganz herzlich meinen Eltern und meiner Familie für die Unterstützung meiner beruflichen Entwicklung und das mir entgegengebrachte Verständnis für meinen beruflichen Einsatz. Ebenso möchte ich meinen Freunden für die Hilfen während der schwierigen Phasen dieser Arbeit danken.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

.....

Datum

.....

Unterschrift